

Beiträge zur Nutzung von Übergangsmetallen in der Organischen Synthese:

Totalsynthese von Brefeldin A und stereospezifische Transformationen an Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Ulrich R. Schneider

aus

Frankenthal / Pfalz

Köln 2004

Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz

Prof. Dr. Albrecht Berkessel

Tag der letzten mündlichen Prüfung: 07. Dezember 2004

Danksagung

Diese Arbeit wurde von Mai 2001 bis Juni 2004 im Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.-G. Schmalz angefertigt.

Herrn Prof. Schmalz möchte ich für die interessante Themenstellung, Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen, Unterstützung sowie Anregungen während dieser Zeit danken.

Herrn Prof. Dr. A. Berkessel möchte ich für die Erstellung des Zweitgutachtens dieser Arbeit danken.

Allen Mitarbeitern der Analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie sei Dank für ihre zügige Bearbeitung. Insbesondere sind hier Herr Dr. Schmickler, Herr Dr. Schlörer und Frau König aus der NMR-Abteilung zu nennen, wobei die beiden Erstgenannten wertvolle Hilfestellung bei der Interpretation diverser NMR-Spektren leisten konnten, sowie Herr Dr. Schäfer und Herr Neiß aus der massenspektrometrischen Abteilung. Des weiteren danke ich Herrn Dr. Lex und Herrn Dr. Neudörfel für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen, Herrn Schmitz für die Erstellung der Elementaranalysen, wie auch Herrn Adler für die Unterstützung bei der ee-Analytik.

Außerdem möchte ich mich bei allen weiteren nicht-wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts bedanken. Insbesondere sind hier die feinmechanische Werkstatt mit Herrn H. Hartmann und Herrn P. Küpper hervorzuheben, wie auch die Sekretärin des Lehrstuhls, Frau A. Bitners.

Als nächstes bedanke ich mich bei den aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreis Schmalz sowie bei den Ehemaligen für die kollegiale Atmosphäre während meiner Doktorzeit. Insbesondere möchte ich hier meine früheren Laborkollegen Herrn H. Danielec erwähnen und vor allem Herrn Dr. Edwin Mmutlane, der mir während seines sechsmonatigen Aufenthalts in Köln sehr ans Herz gewachsen ist und mich so manches über das Leben lehrte. Herrn A. Lanver, Herrn F. Schneider, Frau U. Korell und Herrn E. Mmutlane danke ich für das Korrekturlesen.

Für die Bereitstellung seines DIANAN-Liganden danke ich Herrn M. Schröder (AK Berkessel).

In einer Zeit, in der es so manche Hochs und Tiefs gab, sind mir einige Menschen sehr ans Herz gewachsen und standen mir immer hilfreich beiseite. Hierzu zählen vor allen Dingen: Björn Gruber, Harald Tuckermann, Jens Meissner, Carsten Matthias, Ulrich Franke, Bernd Worm, Frank und Klaus Schneider.

Zu allerletzt danke ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten, meinen Geschwistern Monika (Sacha) und Klaus, sowie Ursel.

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt in ihrem ersten Teil eine hochkonvergente, stereoselektive Totalsynthese von (+)-Brefeldin A. In der zugrunde liegenden Synthesekonzeption sollte vor allen Dingen das Potential Übergangsmetall-vermittelter Reaktionen genutzt werden.

Zur Realisierung der Synthese wurde zunächst in einer $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -vermittelten Pauson-Khand-Reaktion eines Propargyl-Allylacetals das benötigte Cyclopentangerüst aufgebaut. Über eine anschließende kinetische Racematspaltung, unter Zuhilfenahme der Methode von Corey-Bakshi-Shibata (CBS), konnte dieser Baustein im präparativen Maßstab enantiomerenrein erhalten werden. In den folgenden Transformationen wurden zwei weitere Stereozentren durch substratkontrollierte Reduktion eingeführt und weitere notwendige Funktionalitäten zum späteren Aufbau der Makrolidstruktur geschaffen. Separat wurde der (*E*)-3-Iodacrylsäure-2-hept-6-enylester unter Nutzung einer Cu-katalysierten Öffnung von (*S*)-Propenoxid und einer durch einen Distannoxan-Komplex-katalysierten Umesterung in enantiomerenreiner Form hergestellt. In einer Chrom(II)-vermittelten Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung wurden die beiden Synthesebausteine in konvergenter Weise unter gleichzeitigem Aufbau eines weiteren Stereozentrums miteinander verknüpft. Nach einem Schutzgruppenwechsel ließ sich in einer Ruthenium-vermittelten Ringschlußmetathese der Makrolidring *E*-selektiv aufbauen. Die erarbeitete Synthese von (+)-Brefeldin A benötigt 18 Stufen (längste lineare Sequenz) bei einer Gesamtausbeute von ca. 1%.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden theoretische Befunde zu stereospezifischen Transformationen in pseudobenzylischer Position an Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Komplexen experimentell belegt. Zu diesem Zweck wurde zunächst ausgehend vom prochiralen $[\eta^4\text{-1-(1-Acetyl)-cyclobutadien}]\text{-Fe}(\text{CO})_3$ -Komplex in pseudobenzylischer Position ein Stereozentrum durch enantioselektive CBS-Reduktion generiert. Anschließend folgten Transformationen des chiralen Alkohols, bei dem kationische, radikalische und anionische Zwischenstufen unter Erhalt der stereochemischen Information durchlaufen wurden (Retention).

Abstract

In the first part of this thesis a highly convergent stereoselective total synthesis of (+)-Brefeldin A is presented. As a fundamental synthetic concept, the potential of transitionmetal catalysed reactions was to be explored.

To realize the synthesis the desired cyclopentanoid structure was prepared by a $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ induced Pauson-Khand-reaction of a propargyl-allyl acetal. Subsequent kinetic resolution by means of the method of Corey-Bakshi-Shibata (CBS) gave the enantiomerically pure key-intermediate on a preparative scale. In the following transformations two more stereocentres were introduced by substrate controlled reduction, and further functionalities necessary for construction of the macrolide structure were created. Separately the enantiomerically pure (*E*)-3-Iodoacrylic acid, 2-hept-6-enylester was synthesized utilising a copper-catalysed ring opening of (*S*)-propene oxide and a distannoxane-catalysed transesterification. The two buildingblocks were linked in a chromium(II)-induced Nozaki-Hiyama-Kishi coupling and a new stereocentre was assembled. After an essential change of the protecting groups the macrolide ringsystem was established in an *E*-selective fashion by ruthenium-catalysed ring closing metathesis. In an 18 step synthesis (longest linear sequence) (+)-Brefeldin A was accomplished in approximately 1% yield.

In the second part of the thesis, theoretical results concerning stereospecific transformations in pseudobenzyl position of cyclobutadiene- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -complexes were experimentally verified. For these purposes a chiral centre was assembled in the pseudobenzyl position by an enantioselective CBS-reduction of the prochiral $[\eta^4\text{-1-(1-acetyl)-cyclobutadiene}]\text{-Fe}(\text{CO})_3$ -complex. In the subsequent transformations the chiral alcohol was modified via the cationic, radical, and anionic intermediates retaining the stereochemical information.

Inhalt

Teil A:

1	Einleitung	2
1.1	Makrolide bzw. Makrolid-Antibiotika	2
1.2	Brefeldin A (3)	3
1.2.1	Biosynthese von Brefeldin A (3)	4
1.2.2	Grundsätzliche Erwägungen zur Synthese von Brefeldin A (3)	5
1.2.3	Ausgewählte Synthesen von Brefeldin A (3)	6
2	Aufgabenstellung: Eine neue Strategie zur Synthese von Brefeldin A (3)...	25
3	Durchführung	28
3.1	Synthese des Cyclopentanbausteins 149 (Synthesebaustein I)	28
3.1.1	Synthese der Pauson-Khand-Vorstufe	28
3.1.2	Konstruktion des Cyclopentangerüsts: Die Pauson-Khand-Reaktion..	28
3.1.3	Bereitstellung des enantiomerenreinen Fünfringbausteins durch kinetische Racematspaltung	30
3.1.4	Synthese der Zwischenstufe 123 : Änderung der Synthesestrategie...	32
3.1.5	Komplettierung des Cyclopentanbausteins 149	37
3.2	Synthese des <i>E</i> -3-Iodacrylsäureesters 127 (Synthesebaustein II)	40
3.3	Komplettierung der Synthese von Brefeldin A (3)	42
3.3.1	Verknüpfung der Synthesebausteine 149 und 127 durch Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung	42
3.3.2	Bestimmung der Stereochemie an C-4	45
3.3.3	Ringschluß via Olefinmetathese	48

Teil B:

4	Cyclobutadientricarbonyleisen-Komplexe	53
4.1	Allgemein	53
4.2	Struktur und Bindungsverhältnisse	54
4.3	Chemische Reaktivität von η^4 -Cyclobutadientricarbonyleisen-Komplexen	55
4.3.1	Seitengruppen-Aktivierung	56
4.4	Synthese von η^4 -Cyclobutadientricarbonyleisen-Komplexen	57
4.4.1	Synthese aus Halogen-cyclobuten-Vorstufen	57
4.4.2	Synthese aus Photopyranderivaten	58

4.5	Anwendungen von Cyclobutadien-Fe(CO) ₃ -Komplexen in der Organischen Synthese	59
5	Aufgabenstellung: Stereospezifische Transformationen an Cyclobutadientricarbonylisen-Komplexen	62
6	Durchführung	65
6.1	Synthese des Cyclobutadien-Fe(CO) ₃ -Komplexes 178	65
6.2	S _N 1-artige Transformationen des Komplexes 178	67
6.3	Benzyliche Umpolung / Alkylierung des Komplexes 219 über radikalische und anionische Zwischenstufen	69
7	Zusammenfassung und Ausblick	72
7.1	Teil A: Synthese von Brefeldin A	72
7.2	Teil B: Stereospezifische Transformationen an Cyclobutadien-Fe(CO) ₃ -Komplexen	75
8	Experimenteller Teil	78
8.1	Vorbemerkungen	78
8.1.1	Allgemeines	78
8.2	Versuchsvorschriften	83
8.2.1	Herstellung von Reagenzien und Katalysatoren	83
8.2.2	Synthesenvorschriften zu Teil A, der Totalsynthese von Brefeldin A (3)	93
8.2.3	Synthesevorschriften zu Teil B, Stereospezifische Transformationen an Cyclobutadien-Fe(CO) ₃ -Komplexen	146
9	Literaturverzeichnis	163

Verwendete Abkürzungen:

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	EA	Essigsäureethylester
abs.	absolut	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid
Ac	Acetyl	EE	1-Ethoxyethyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid	Ee	Enantiomeren-Überschuß
AcOH	Essigsäure	<i>Ent</i>	<i>enantio</i>
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril	<i>Epi</i>	Epimer
Alloc	Allyloxycarbonyl	Eq	Äquivalente
ATR	Attenuated Total Reflectance	ER	Endoplasmatisches Retikulum
BfA	Brefeldin A	ESI	Electron Spray Ionization
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>p</i> -kresol	Et ₂ O	Diethylether
Bz	Benzyl	Et ₃ N	Triethylamin
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat	EtOH	Ethanol
CBS	Corey-Bakshi-Shibata	FT	Fourier-Transformation
cHex	<i>cyclo</i> -Hexan	GA	Golgiapparat
COT	Cyclooctatetraen	GC	Gaschromatographie
DAIB	3-Dimethylaminoisoborneol	Ges.	gesättigt
dba	Dibenzylidenaceton	H	Stunde
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	HMPT	Hexamethylphosphorsäure-triamid
DC	Dünnschichtchromatographie	HPLC	Hochdruckflüssig-chromatographie
DCM	Dichlormethan	HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
de	Diastereomeren-Überschuß	HWE	Horner-Wadworths-Emmons
DEAD	Diethylazodicarboxylat	IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
DHP	Dihydropyran	INOC	Intramolekulare Nitriloxid-Cycloaddition
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
Diglyme	Diethylen glykoldimethylether	IR	Infrarotspektroskopie
DMAP	4,4 - <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	konz.	konzentriert
DMS	Dimethylsulfid	LiDBB	Lithium-di- <i>tert</i> -butylbiphenyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	Lsg.	Lösung
dppe	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan	MeCN	Acetonitril

Mel	Methyliodid	Ref.	Referenz
MEM	(2-Methoxyethoxy)-methyl	Refl.	refluxieren
Min	Minute	Rf	Retentionsfaktor
MLA	Makrolid-Antibiotikum	RNA	Ribonukleinsäure
MO	Molekülorbital	ROM	Ringöffnungsmetathese
MOM	Methoxymethyl	RT	Raumtemperatur
MPA	α -Methoxyphenylessigsäure	Rt	Retentionszeit
MS	Massenspektrometrie	Sdp.	Siedepunkt
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	SET	Single Electron Transfer
MTM	Methyl-thiomethyl	Smp.	Schmelzpunkt
N	normal	TabDH	Thermoanerobium brockii
NaHDMS	Natriumhexamethyldisilazid	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	TBS / TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NHZ	Nozaki-Hiyama-Kishi	TEMPO	Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	Tf	Triflat
NMR	Kernmagnetische Resonanz	THF	Tetrahydrofuran
org.	organisch	THP	Tetrahydropyranyl
PCC	Pyridiniumchlorochromat	TMAL	Tandem Mukaiyama Aldol Lactonisierung
PDC	Pyridiniumdichromat	TMANO	Trimethylamin- <i>N</i> -oxid
PKR	Pauson-Khand-Reaktion	TMS	Trimethylsilyl
ppm	parts per million	Tos	Tosyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	TPAP	Tetrapropylammoniumper- ruthenat
pTosOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	UV	Ultraviolett
<i>rac</i>	<i>racemo</i>	ÜZ	Übergangszustand
RCM	Ringschlußmetathese	VE	Valenzelektronen

Teil A

Totalsynthese von Brefeldin A

1 Einleitung

Als Paul Ehrlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts das Ehrlich'sche Prinzip der selektiven Toxizität einführte, legte er damit den Grundstein der Chemotherapie von Infektionskrankheiten. Es gingen Arbeiten von Semmelweis, Pasteur und Lister voraus, die jedoch zunächst nur zur Prophylaxe, bzw. der Untersuchung von Gärungs- und Fäulnisprozessen dienten. 1876 schließlich machte Robert Koch erstmals im Milzbrandbazillus einen lebenden Mikroorganismus als spezifische Ursache einer Infektionskrankheit aus. Er erarbeitete hierbei wichtige Grundlagen zur bakteriellen Forschung, insbesondere der Züchtung und Färbung von Bakterien. Paul Ehrlich schließlich hatte die ersten großen Erfolge bei einer „planmäßig“ betriebenen Chemotherapie. Er behandelte Trypanosomen-Erkrankungen und die Syphilis mit einem Arsenderivat, dem Salvarsan. 1928 entdeckte Fleming, daß Bakterienkolonien durch ein Stoffwechselprodukt des Pilzes *Penicillium notatum* in ihrem Wachstum gehemmt wurden, wodurch er zum Entdecker des Penicillins wurde. Weitere 5 Jahre später erkannte Dormagk die bakterio-statische Wirkung von Sulfonamiden, den ältesten heute noch verwendeten Antibiotika. 1940 schließlich gelang es Gain *et al.* erstmals Penicillin zu isolieren, womit er den Grundstein für die Erforschung und Entwicklung der bekanntesten Klasse der Antibiotika legte. In den folgenden Jahrzehnten wurden neben den β -Lactam-Antibiotika, zu denen die Penicilline gehören, viele weitere Arten von Antiinfektiva entwickelt (einem, unter anderem aufgrund von Resistenzbildungen, immer größer werdenden Problem). Zu ihnen gehören die Aminoglykoside, die Tetracycline, die Makrolide, die Folsäureantagonisten (inkl. den Sulfonamiden), die Glycopeptide sowie viele weitere^[1].

1.1 Makrolide bzw. Makrolid-Antibiotika

Der Begriff Makrolid wurde erstmals von Woodward^[2] verwendet. Er umschrieb hiermit makrocyclische Lactone aus mind. 8 Gliedern und häufig einhergehender antibiotischer Wirkung. Aufgrund ihrer großen Vielfalt und struktureller Komplexität bezeichnet der Begriff Makrolid heute nicht ausschließlich einfache makrocyclische Lactone, sondern umfaßt eine Vielzahl von Verbindungen mit weiteren Funktionalitäten. So können z.B. neben weiteren Lactonfunktionalitäten (wie

z.B. in NG-012 (**1**), einem 24-gliedrigen Makropentolid, welches das Neuritenwachstum fördert) auch Spiroacetalfunktionen enthalten sein (Abb. 1). Weiterhin wurden unter anderem Makrolide isoliert, in deren Struktur Funktionalitäten wie Amine, Amide (bzw. Lactame), Oxazole oder Thiazole Bestandteil des Grundgerüsts sind (z.B. FK-506 (**2**), einem vor allem für seine immunsuppressive Wirkung bekannten Makrolid)^[3,4].

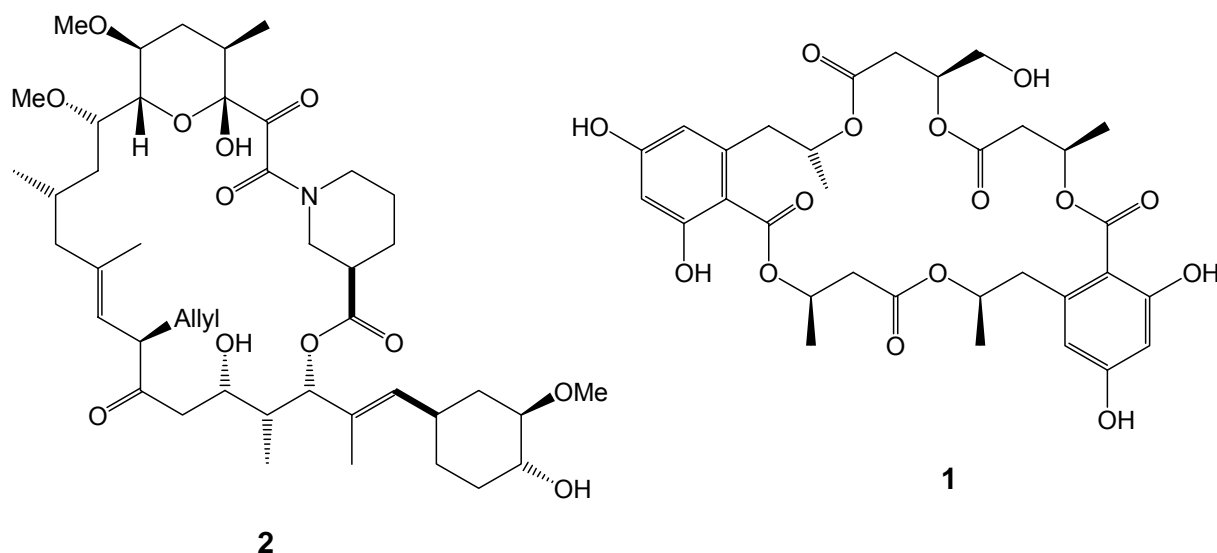


Abb. 1: Strukturen von NG-012 (**1**) und FK-506 (**2**).

Die Anzahl der heute bekannten natürlichen Makrolide ist nur schwierig faßbar, jedoch lässt sich anhand von Datenbanken eine ungefähre Zahl von 2200 ermitteln^[5-7]. Eine Einteilung der Makrolide in verschiedene Subklassen kann anhand ihrer Ringgröße und weiterer charakteristischer Funktionalitäten vorgenommen werden. So variiert die Ringgröße von 8-gliedrigen Ringen bis zum 62-gliedrigen Ring des Zoonothellatoxin A. Die häufigsten Vertreter allerdings gehören zu den 14- und 16-gliedrigen Makroliden vom Spinosyn-Typ, sowie den Makrodioliden (d.h. 2 Lactonfunktionen im Grundgerüst) mit 11- und 12-gliedrigem Grundgerüst^[3].

Eine andere Art der Einteilung bietet die Klassifizierung nach Makrolidproduzierenden Organismen (siehe Tabelle 1).

Organismus	Anzahl
Actinomyceten / Myxobakterien	1000
Pilze	200
Flechten	3
Pflanzen	700
Wirbellose Tiere (inkl. Insekten)	250
Wirbeltiere	30

Tabelle 1: Makrolidproduzierende Organismen^[3].

Die antibiotische Wirkung der Makrolid-Antibiotika (MLA) auf prokaryontische Zellen beruht häufig auf der Hemmung der Proteinsynthese während der Elongationsphase durch Beeinflussung der Translokation. Sie binden reversibel an die 50S-Untereinheiten der Ribosomen und interferieren dadurch bei der Verschiebung der an t-RNA gebundenen Peptidkette von der Akzeptor-Stelle zur Peptidyl-Stelle, was den Zelltod zur Folge hat^[1].

1.2 Brefeldin A

Brefeldin A (**3**, Synonyme: Ascotoxin, Cyanein, Decumbin, Lunatin) ist ein 13-gliedriges MLA, das erstmals von Singelton^[8] 1958 aus *Penicillium decumbens* isoliert wurde (es folgten *P. brefeldianum*, *P. cyaneum* als weitere Quellen) und dessen Struktur Sigg^[9] 1964 publizierte (Abb. 2).

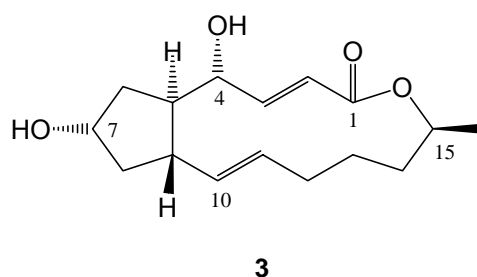


Abb. 2: Struktur von Brefeldin A (**3**).

Ursprünglich charakterisierte Singelton^[8] Brefeldin A (**3**) als: „to be toxic to rats and to goldfish, and inhibitory to wheat germination, but not an active antibiotic under

the tested conditions“, und Betina sprach ihm 1962 antifungizide und cytotoxische Eigenschaften zu. Härrí schließlich beschrieb **3** 1963 als ein aktives Antibiotikum.^[10] Bis heute haben Studien gezeigt, daß BfA (**3**) ein großes Spektrum biologischer Aktivitäten besitzt. Neben seiner anticarcinogenen Wirkung auf bestimmte Prostatageschwüre wurden zusätzlich antifungizide, antivirale, nematizide und antimitotische Eigenschaften festgestellt^[10-13].

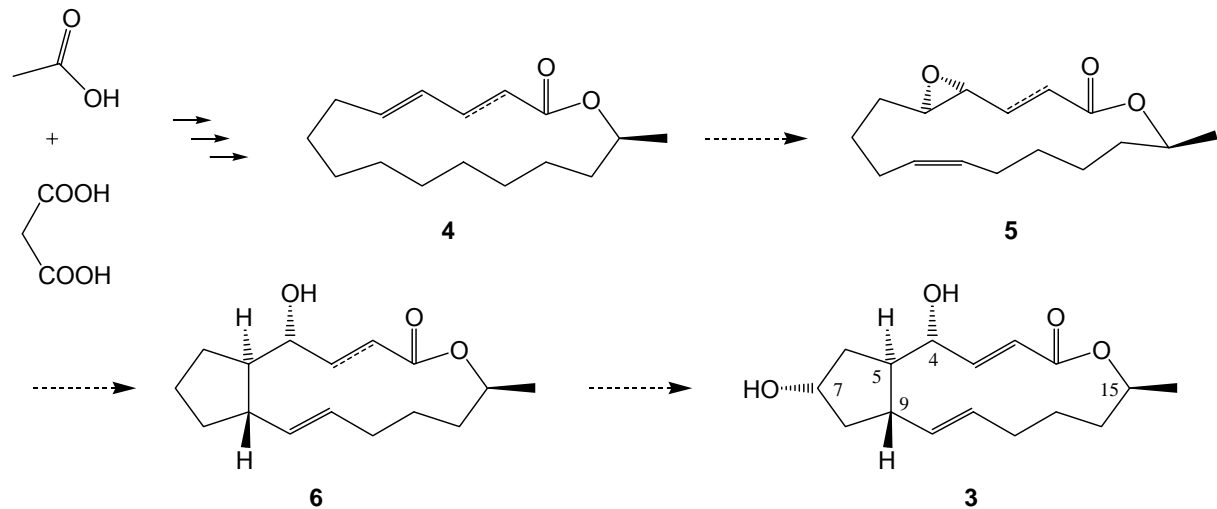
In ihrem *Nature*-Artikel berichteten Klausner^[14] *et al.* erstmals über eine selektive Blockade des intrazellulären Proteintransports vom Endoplasmatischen Retikulum (ER) zum Golgiapparat (GA) nach Applikation von BfA (**3**) in eukariontische Zellen. Durch diese Entdeckung war es nun für Zellbiologen möglich, die genauere Funktionsweise von GA und ER zu untersuchen, bzw. die intrazellulären Transportvorgänge der Proteine näher zu betrachten. Was den Wirkungsmechanismus des BfA's (**3**) betrifft, so konnte gezeigt werden, daß **3** die Aktivierung einer GTPase hemmt, den GTP-Ribosilierungs Faktor 1 (ARF1), der verantwortlich für die Aufnahme von Coat Proteinen (COPI) in die Membranen ist. Hierdurch wird schließlich die Ausbildung von Transportvesikeln blockiert, womit der Proteintransport zum Erliegen kommt^[15-19].

1.2.1 Biosynthese von Brefeldin A (**3**)

Makrolide werden, ähnlich den gesättigten langkettigen Fettsäuren, aus Stoffwechselprodukten wie Acetat, Propionat, Malonat, 2-Methylmalonat oder Butyrat aufgebaut. Hierbei kondensieren aktivierte Acetyl- und Malonyleinheiten in schneller stufenweiser Reaktion zu langkettigen Polyoxofettsäuren, die nach enzymatischer Reduktion wenigstens einer Oxogruppe ein Lacton bilden können^[20].

Bis heute ist die Biosynthese von BfA (**3**) nicht vollständig aufgeklärt. Markierungsexperimente Ende der 70er zeigten, daß BfA (**3**) aus einer Acetyl- und 7 Malonyleinheiten aufgebaut ist^[21]. Man vermutete eine der Palmitinsäure analoge Biosynthese. Eine genauere Betrachtung der Deuterierungsexperimente zeigte allerdings, daß die bei natürlichen Fettsäuren auftretende typische gleichmäßige Deuterierung nur teilweise vorlagen, was genauere Rückschlüsse schwierig machte^[22-24]. Heute nimmt man an, daß gemäß Schema 1 nach Ausbildung der Makrolidstruktur **4** die Formierung des Cyclopentanringes folgt und hierbei unter Erhalt einer Spezies **6** die

Stereozentren an C-4, C-5, und C-9 sowie die Doppelbindung zwischen C-10 und C-11 ausgebildet werden. Hieraus entsteht im weiteren Verlauf 7-Deoxo-brefeldin A (**7**, auch Brefeldin C), ein nachgewiesenes Intermediat der Biosynthese, das nach Einführung des Sauerstoff-Substituenten an C-7 BfA (**3**) ergibt^[25,26].



Schema 1: Späte Stufen der Biosynthese von BfA (**3**).

1.2.2 Grundsätzliche Erwägungen zur Synthese von Brefeldin A (**3**)

Die strukturellen Besonderheiten des BfA's bestehen vor allem in den zahlreichen Stereozentren, den beiden stereogenen Doppelbindungen sowie der 13-gliedrigen Makrolidstruktur. Eine Analyse der bis heute vielfältigen Arbeiten zu Totalsynthesen von BfA (**3**) zeigt, daß:

→ es im Sinne der Gesamteffizienz wünschenswert ist, zunächst einen funktionalisierten Cyclopentanbaustein aufzubauen, an den dann geeignete Seitenketten in konvergenter Weise angebracht werden können, bevor am Ende die Makrolactonisierung vorgenommen wird.

→ die stereoselektive Synthese der Cyclopentanbausteine weitestgehend auf einer der drei folgenden Herangehensweisen basiert:

- stereoselektive Funktionalisierung einfach verfügbarer Cyclopentan-derivate.
- Aufbau des 5-Ringes durch Cyclisierung.

- Aufbau des 5-Ringes durch ([2+3]-) Cycloaddition.

→ in den meisten Synthesen eine Makrolaktonisierung genutzt wird, was allerdings zwangsläufig einen extensiven Gebrauch von OH-Schutzgruppen erfordert.

1.2.3 Ausgewählte Synthesen von Brefeldin A (3)

1.2.3.1 Frühe Totalsynthesen von Brefeldin A (3)

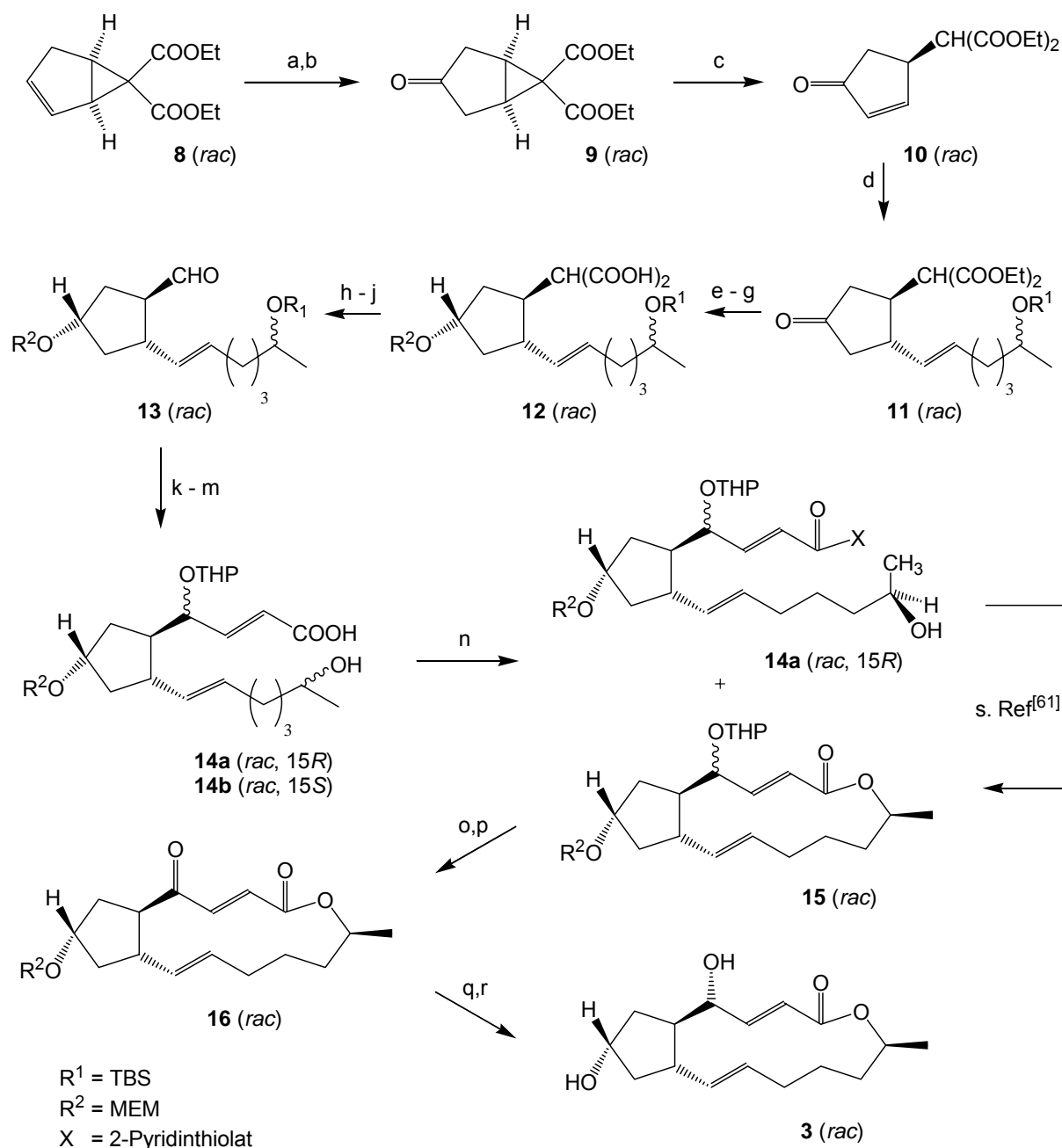
Die frühen Totalsynthesen von *rac*-**3** basierten zumeist auf einfach zugänglichen racemischen Cyclopentanbausteinen. Hierbei wurden zum Aufbau der *trans*-Verknüpfung häufig 4-substituierte Cyclopentenone (über anschließende Cuprat-addition ließ sich die untere Seitenkette in gewünschter *trans*-Konnektivität effektiv einführen) oder Derivate der *trans*-Cyclopentanon-3,4-dicarbonsäure verwendet. Die hieran anschließenden Methoden zur Einführung, bzw. zum Aufbau der Seitenketten sind vielfältig. Der Aufbau der oberen Kette verlief häufig über Wittig-artige Olefinierungen oder durch Addition von lithiierten Propiolsäureestern mit anschließender Reduktion unter Birch-Bedingungen. Allen frühen Synthesen war gemein, daß sie letztlich zum Zielmolekül via Makrolaktonisierung der O-geschützten Secosäuren (s. **14**, Synthese nach Corey, Schema 2) führten.

Die erste Totalsynthese von *rac*-**3** wurde von Corey und Wollenberg^[27] 1976 (Schema 2) publiziert und es folgten schnell weitere Veröffentlichungen, unter anderem von A. E. Greene^[28,29], E. Winterfeldt^[30,31], P. A. Bartlett^[32] oder M. Honda.^[33] Die erste, allerdings recht umständliche Synthese von natürlich vorkommenden (+)-BfA (**3**) publizierten T. Kitahara, K. Mori und M. Matsui^[34,35] 1979, ausgehend von D-Mannitol und D-Glutaminsäure (Schema 3 - Schema 5). Es folgten A. E. Greene^[36] (1982), E. Winterfeldt^[37,38] (1984) und H. J. Gais^[39,40] (1984, Schema 6 - 8). Während Greene *et al.* über ein optisch aktives Diels-Alder-Addukt ihren Cyclopentanbaustein stereoselektiv aufbauten, verwendeten Gais und Winterfeldt eine enzymatisch katalysierte Esterhydrolyse von *cis*-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäuredimethylester (**31**) zur Synthese des enantiomerenreinen Cyclopentanbausteins.

Im folgenden werden drei Synthesen dargestellt, die repräsentativ für die frühen Darstellungen von BfA (**3**) gelten:

Synthese nach Corey^[41] (optimierte Version von 1977):

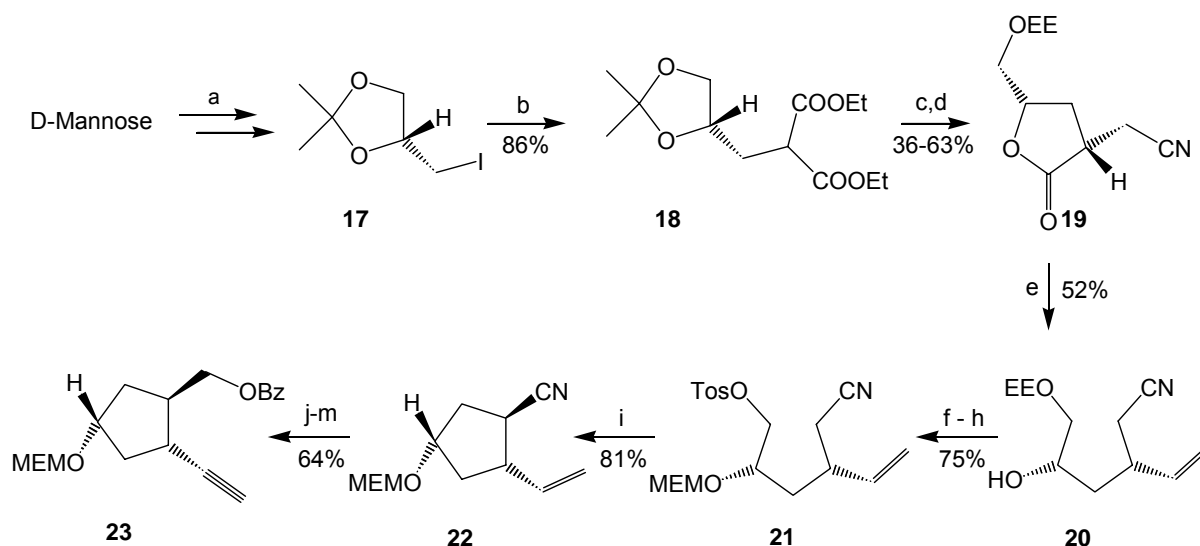
Ausgehend von dem bicyclischen Ester *rac*-**8** wurde zunächst durch eine Hydroborierungs / Oxidations-Sequenz der Sauerstoff an C-7 eingeführt (Schema 2). Anschließende Ringöffnung ergab *rac*-**10**. Hier ließ sich nun die untere racemische Seitenkette über ein Cuprat in erwünschter *trans*-Konfiguration einführen. Die korrekte relative Stereochemie an C-7 (BfA-Nomenklatur) erhielt Corey durch Reduktion von *rac*-**11** mit LiBH₄ bei -78°C (*S*-OH : *R*-OH 4 : 1), wobei die freie OH-Gruppe während der Synthese als MEM-Ether geschützt wurde. Zur Einführung der oberen Seitenkette wurde nun zunächst das Malonesterfragment nach Verseifung in refluxierendem Pyridin quantitativ decarboxyliert. Eine anschließende α -Hydroxylierung gefolgt von einer oxidativen Decarboxylierung mittels Pb(OAc)₄ ergab den Aldehyd *rac*-**13**. Die 1,2-Addition von lithiierten, MTM-geschützten Allylalkohol an *rac*-**13** führte zu einem Diastereomerengemisch, das nach Schützung der generierten OH-Gruppe (als THP-Ether) und anschließender Spaltung der MTM-Gruppe (in Ggw. von Hg²⁺) mit Collinsreagenz zu den Secosäuren *rac*-**14a** und *rac*-**14b** oxidiert wurde. Die Makrolactonisierung erfolgte nun nach einer eigens von Corey entwickelten Methode durch Aktivierung der Carbonsäure als 2-Pyridinthiolester. Hierbei zeigte sich, daß die Veresterung der 15*R*-Secosäure (rel. Konfiguration) *rac*-**14a** gehindert zu sein schien und somit als Edukt zurückerhalten wurde, während das 15*S*-Diastereomer *rac*-**14b** glatt zu *rac*-**15** cyclisierte. In Vorversuchen zur Synthese von *rac*-**3** entdeckten Corey *et al.* bereits, daß 7-MEM geschütztes 4-Oxobrefeldin *rac*-**16** mit sehr guter Selektivität (20 : 1 bzgl. des 4-*S* Diastereomers) mittels NaBH₄ reduziert werden konnte. Entsprechend wurde in der nun folgenden Oxidations-Reduktions-Sequenz die Stereochemie an C-4 korrigiert. Abspaltung der verbleibenden Schutzgruppe ergab schließlich *rac*-**3**.



Schema 2: Totalsynthese von (\pm) BfA (*rac*-3) nach Corey; Bedingungen: a) B_2H_6 , THF, -50°C , dann NaOH, H_2O_2 ; b) H_2CrO_4 , Et_2O (48-78% über 2 Stufen); c) Et_3N , Et_2O , 0°C (88%); d) NaH, dann [Pentynyl-Cu-CH=CH(CH $_2$) $_3$ CH(Me)OTBS]Li, THF, -78°C (82%); e) LiBH_4 , MeOH, -78°C (1S : 1R = 4 : 1); f) NaH, MEMCl, THF, 0°C ; g) NaOH, MeOH; h) Pyr., Rückfluß; i) LDA, THF, -78°C - RT; O_2 ; Überschuss $\text{P}(\text{OMe})_3$; j) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Benzol k) $n\text{-Bu}_3\text{Sn-CH=CHCH}_2\text{OMTM}$, $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C (78% über 3 Stufen); l) DHP / H^+ ; m) HgCl_2 , CaCO_3 , MeCN : H_2O (4 : 1); Collins-Reagenz, Ag_2O , TBAF; n) Ref.^[42] o) AcOH : H_2O : THF (3 : 3 : 1), 50°C ; p) Collins-Reagenz, 0°C ; NaBH_4 , MeOH, -45°C ; q) TiCl_4 , DCM, 0°C (85% über 4 Stufen).

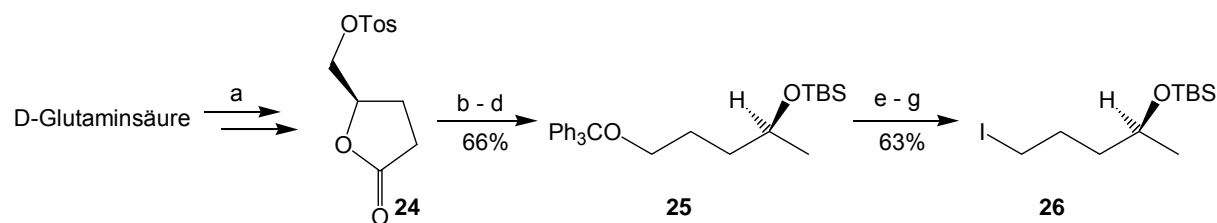
Synthese nach Kithara und Mori^[34]:

Ausgehend von dem Baustein **17**, der nach *Ballou et al.*^[43] leicht aus D-Mannitol erhältlich ist, wurde in 12 Stufen gemäß Schema 3 das hochfunktionalisierte Cyclopentangerüst **23** aufgebaut.



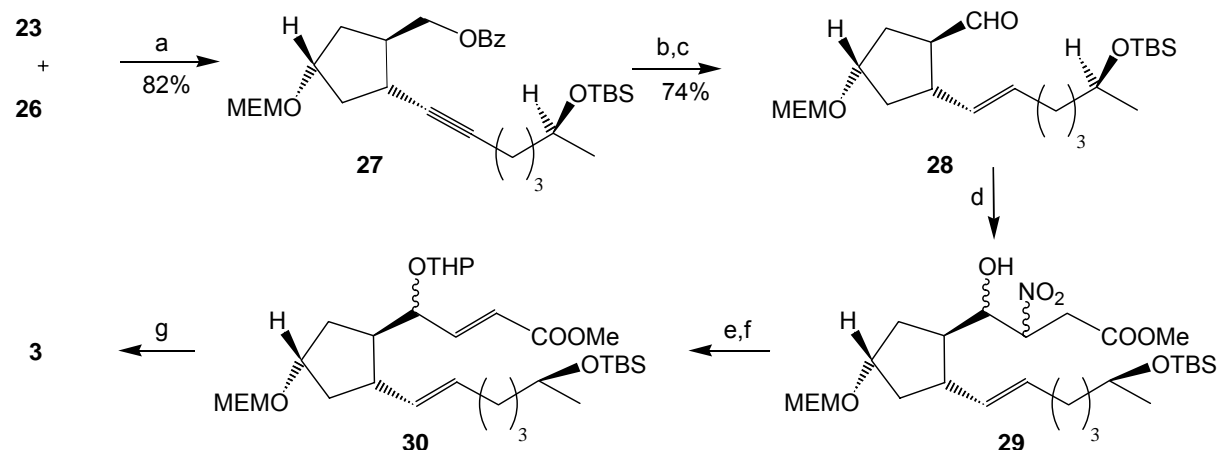
Schema 3: Synthese des Cyclopentanbausteins nach Kithara; Bedingungen: a) Ref^[43]; b) $\text{NaCH}(\text{COOEt})_2$, THF; c) NaOH, MeOH; 2 N H_2SO_4 ; HCHO, Et_2NH , EtOH; MeI (Überschuss), THF; NaCN, DMF; d) $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, PPTS (2R : 2S = 1.8 : 1); e) DIBALH; $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, DME, f) NaH, MEMCl, THF, 0°C; g) 75% AcOH, 35°C; h) Tosylierung; i) NaHMDS, Benzol, Rückfluß (3R : 3S = 11.5 : 1); j) alkal. Hydrolyse; CH_2N_2 ; k) LiAlH_4 ; l) BzCl, NaH; m) Pyr•HBr; NaNH_2 .

Die Synthese der unteren Seitenkette erfolgte aus D-Glutaminsäure. Hierzu wurde nach einer Vorschrift von Mori D-Glutaminsäure in γ -Tosyloxy-methyl- γ -butyrolacton (**24**) überführt und anschließend mit LiAlH_4 zum 4S-Pentandiol reduziert (Schema 4). Zur Differenzierung der OH-Funktionen wurde die sterisch weniger gehinderte, primäre Alkoholfunktion trityliert und der sekundäre Alkohol in den entsprechenden TBS-Ether **25** überführt. Nach Abspaltung der Tritylgruppe mit Na in flüssigem NH_3 , folgten Tosylierung der resultierenden freien OH-Gruppe und Transformation in das Iodid **26** nach Finkelstein.



Schema 4: Synthese der unteren Seitenkette ausgehend von D-Glutaminsäure nach Mori; Bedingungen: a) Ref.^[44]; b) LiAlH_4 , THF; c) Ph_3CCl , Pyr.; d) Ref.^[45]; e) Na, NH_3 (fl.); f) Tosylierung; g) NaI, Aceton, Rückfluß.

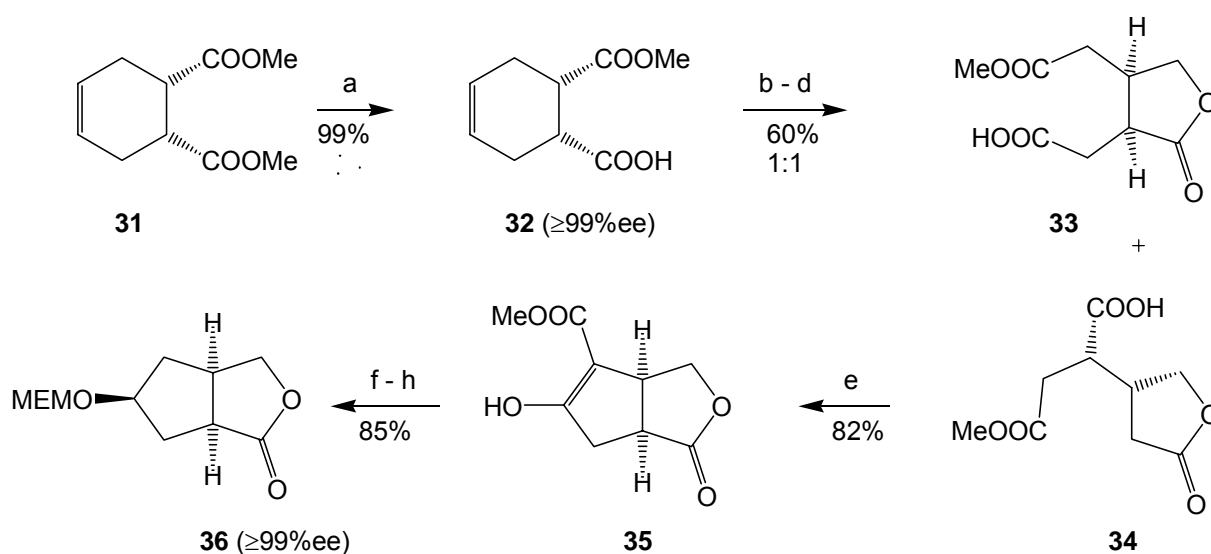
Die Verknüpfung der beiden Bausteine **23** und **26** erfolgte durch Alkylierung des lithiierten Acetylide mit dem TBS-geschützten 1-Iod-4-pentanol (**26**) gemäß Schema 5. Reduktion der Dreifachbindung unter Birchbedingungen zum *E*-Isomer unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzylschutzgruppe ergab nach PCC-Oxidation **28**. Die obere Seitenkette wurde nun durch Behandlung des Aldehyds **28** mit β -Nitropropionsäuremethylester in Gegenwart von Diisopropylamin eingeführt. Eliminierung von Salpetriger Säure aus dem „Nitroalkohol“ **29** und Schützen der OH-Gruppe an C-4 als THP-Ether führte zu dem Diastereomerengemisch **30**, das bereits aus der Corey'schen Synthese bekannt war (Schema 5).



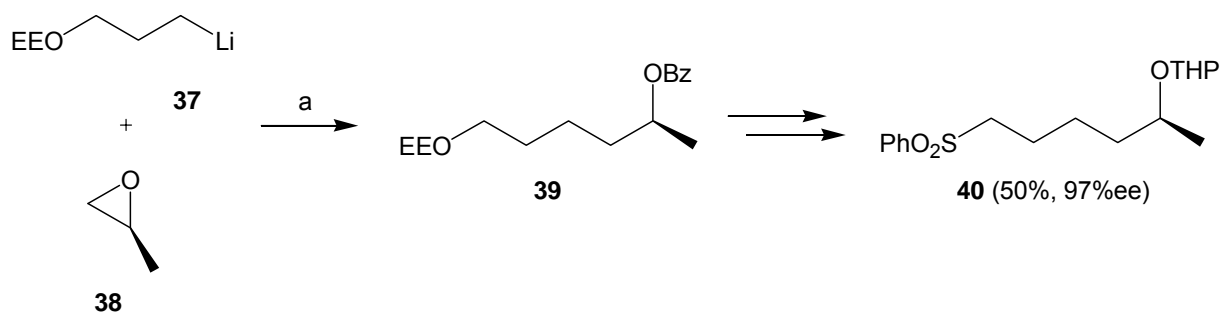
Schema 5: Komplettierung der Synthese nach Mori; Bedingungen: a) $n\text{-BuLi}$, HMPT, THF; b) Na, NH_3 , (fl.); c) PCC / NaOAc; d) 3-Nitropropionsäuremethylester, $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, DMSO; e) Pyrrolidin, HMPT; f) Ref.^[46]; g) Ref.^[41]

Synthese nach H. J. Gais^[40]:

In seiner 1984 veröffentlichten asymmetrischen Synthese von (+)-Brefeldin A (**3**) hydrolysierte H. J. Gais zunächst enantioselektiv *cis*-4-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäuredimethylester **31** mittels Schweineleber-Esterase und erhielt in ausgezeichneter Ausbeute und Enantiomerenreinheit (99%, $\geq 99\%$ ee) den chiralen Monoester **32**. Hieraus baute er in acht Stufen mit 41% Ausbeute den Cyclopentanbaustein **36** (99%ee) auf (Schema 6).



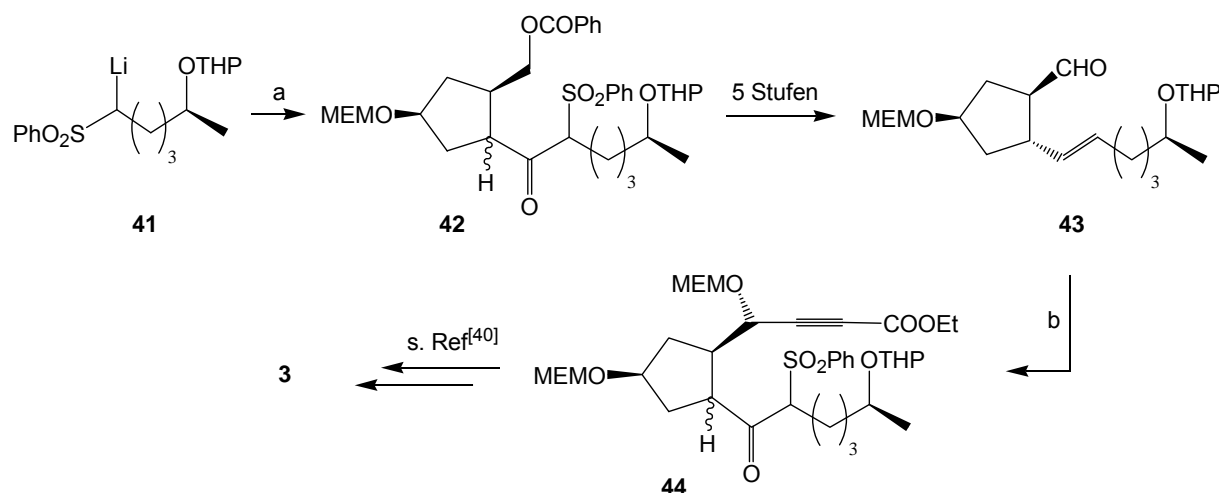
Schema 6: Asymmetrische Synthese des Cyclopentanbausteins **36** nach Gais; Bedingungen: a) Schweineleber-Esterase, 9000 Einheiten / mol; b) $(\text{COCl})_2$, CHCl_3 , 25°C ; NaBH_4 , EtOH , -40°C ; *p*-TosOH, Toluol; c) O_3 , MeOH , -78°C ; H_2O_2 , HCOOH , 100°C ; d) H^+ , MeOH , 80°C ; e) *t*-BuOK, Toluol, 25°C ; 50% H_2SO_4 ; f) NaCl , DMF, H_2O , 120°C ; g) H_2 , Pd / C, MeCOOMe ; h) MEMCl, CH_2Cl_2 , (*i*-Pr)₂EtN.



Schema 7: Synthese der unteren Seitenkette nach Gais, Bedingungen: a) THF, -30°C , BzBr.

Zum Aufbau der unteren Seitenkette verwendete Gais S-Propylenoxid (**38**), das er nach einer Vorschrift von Seebach^[47] aus S-Milchsäure synthetisierte

(Schema 7). Nach regioselektiver Epoxidöffnung durch die Organolithiumverbindung **37** erhielt er über mehrere Stufen das Sulfon **40**. In der anschließenden Umsetzung des Lactons **36** mit dem α -lithiierten Sulfon **41** wurde die untere Seitenkette eingeführt (Schema 8). Weitere Transformationen führten zu dem Aldehyd **43** an den mit einer Selektivität von 4 : 1 (bzgl. des gewünschten 4*S*-Diastereomers) Lithiumpropionsäureethylester addiert wurde. Der Ringschluß erfolgte schließlich nach einer eigens von Gais^[39] entwickelten Methode (über einen Enolester) ausgehend von der 7-*epi*-Secosäure. Nach Mitsunobu-Inversion wurde BfA (**3**) erhalten.



Schema 8: Komplettierung der BfA (**3**) Synthese nach Gais, Bedingungen: a) LiHDMS, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -20^{\circ}\text{C}$; b) Lithiumpropionsäureethylester, THF, -78°C ; MEMCl, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$.

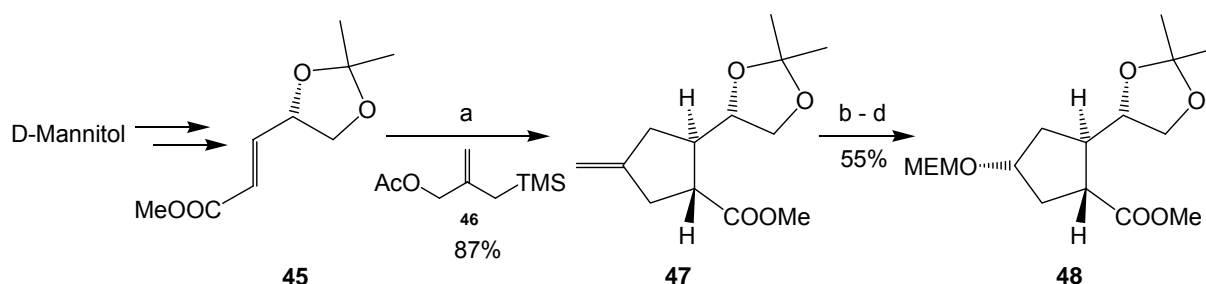
Bis Ende der 80'er Jahre erschienen 16 formale und vollständige Total-synthesen von Brefeldin A (**3**), so daß eine große Anzahl (neben den hier vor-gestellten) an Methoden zum Aufbau des Brefeldin-Grundgerüsts bekannt ist^[27-38,40,41,48-51]. Der Aufbau der Stereozentren an C-4 und C-7 verlief häufig via Reduktion der entsprechenden Ketogruppen mit akzeptablen bis sehr guten Selektivitäten. Die *trans*-Verknüpfung an C-5 und C-9, wenn nicht im Edukt vorgegeben, war via Michael-Addition von Cupraten zugänglich (vergl. Corey's Synthese), und das Stereozentrum an C-15 (untere Seitenkette) ließ sich aus einfachen, natürlich vorkommenden Bausteinen generieren. Schließlich lieferten einfache Racemat-spaltung mittels enantiomerenreiner Reagenzien oder kinetische Racematspaltung die Edukte, d.h. chirale Cyclopentenderivate für die asymmetrischen Varianten der racemischen Totalsynthesen. Mit seinem Versuch einer stereokontrollierten [2+3]-Cycloaddition zum Aufbau des Cyclopentangerüsts verdeutlichte Trost^[48] 1986 die

Notwendigkeit für einen effizienten asymmetrischen Zugang zu einem Cyclopentanbaustein und läutete damit eine neue Phase der BfA-Synthesen ein.

1.2.3.2 Synthesen von nicht racemischen Cyclopentan-Bausteinen für Brefeldin A (3)

Die Synthese von Trost via Pd-katalysierter [2+3]-Cycloaddition^[48]

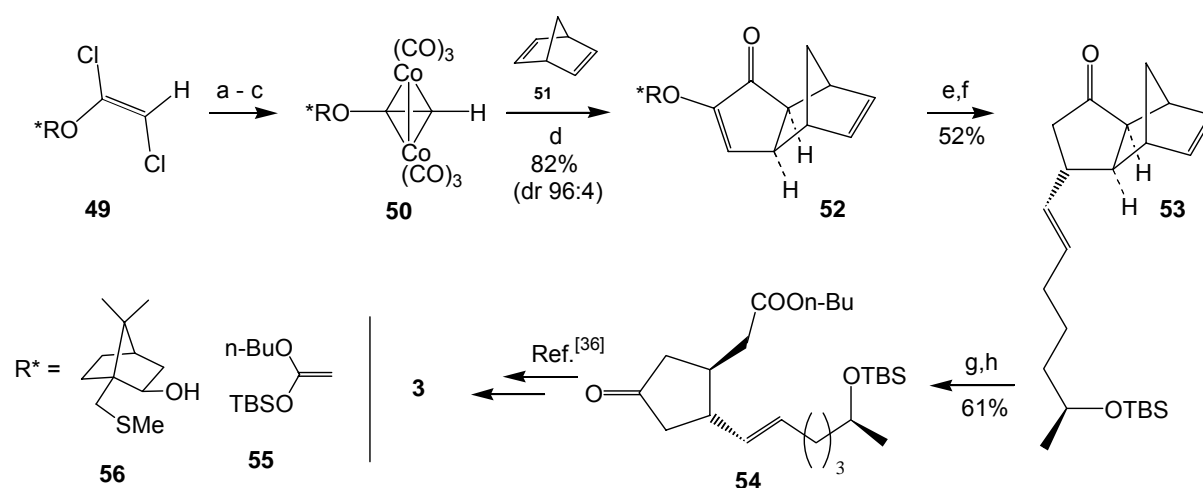
In ihrer 1986 publizierten Synthese von (+)-BfA (3) verwendeten Trost *et al.* eine Palladium-katalysierte [2+3]-Cycloaddition zum Aufbau des Cyclopentangerüsts. Wie in Schema 9 dargestellt, wurde der α,β -ungesättigte Ester **45**, der sich nach Minami aus *D*-Mannitol ableitet, mit [2-(Acetoxymethyl)-allyl]-silan (**46**) umgesetzt. Hierbei induzierte das von **45** vorgegebene Stereozentrum die Konfiguration der Stereozentren an C-5 und C-7. Das Cycloaddukt **47** wurde in mäßig bis guten Ausbeuten mit einem Diastereomerenverhältnis von 3.5 : 1 erhalten. Oxidative Spaltung der Doppelbindung durch Ozonolyse gefolgt von Reduktion und Schützen des Alkohols als MEM-Ether ergab **48**. Die gewünschte Diastereoselektivität während der Reduktion erreichten Trost *et al.* durch Verwendung von DIBAH / BHT.



Schema 9: Enantiokontrollierte Synthese von **48** nach Trost; Bedingungen: a) **46**, (iPrO)₃P (33 mol%), Pd(OAc)₂ (7 mol%), Toluol, 100°C; b) O₃, MeOH, -78°C dann (CH₃)₂S; c) DIBAH, BHT, Toluol, -78-0°C; d) (iPr)₂NEt, MEMCl, DCM.

Die Synthese von Riera und Greene via intermolekularer Pauson-Khand-Reaktion^[52]

In seiner 1994 veröffentlichten Kurzmiteilung beschrieb Riera^[53] eine stereoselektive intermolekulare Pauson-Khand-Reaktion unter Verwendung von 10-Methylthioisoborneol **56** als chiralem Auxiliar (Schema 10). Ausgehend von **49**, das leicht aus Trichlorethylen und **56** erhältlich ist, synthetisierte er zunächst in 3 Stufen den η^4 -Kobalt-Alkin-Komplex **50**. Aktivierung durch NMO in Gegenwart von Norbornen führte zu dem Produkt **52** in einem Diastereomeren-Überschuß von 96 : 4. Eine anschließende 1,4-Addition ergab das Keton **53**, welches nach einer Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Grieco's Bedingungen, gefolgt von einer *trans*-Keten-Acetal-Addition schließlich die bereits von Greene^[36] 1982 beschriebene Brefeldin-Vorstufe **54** lieferte.

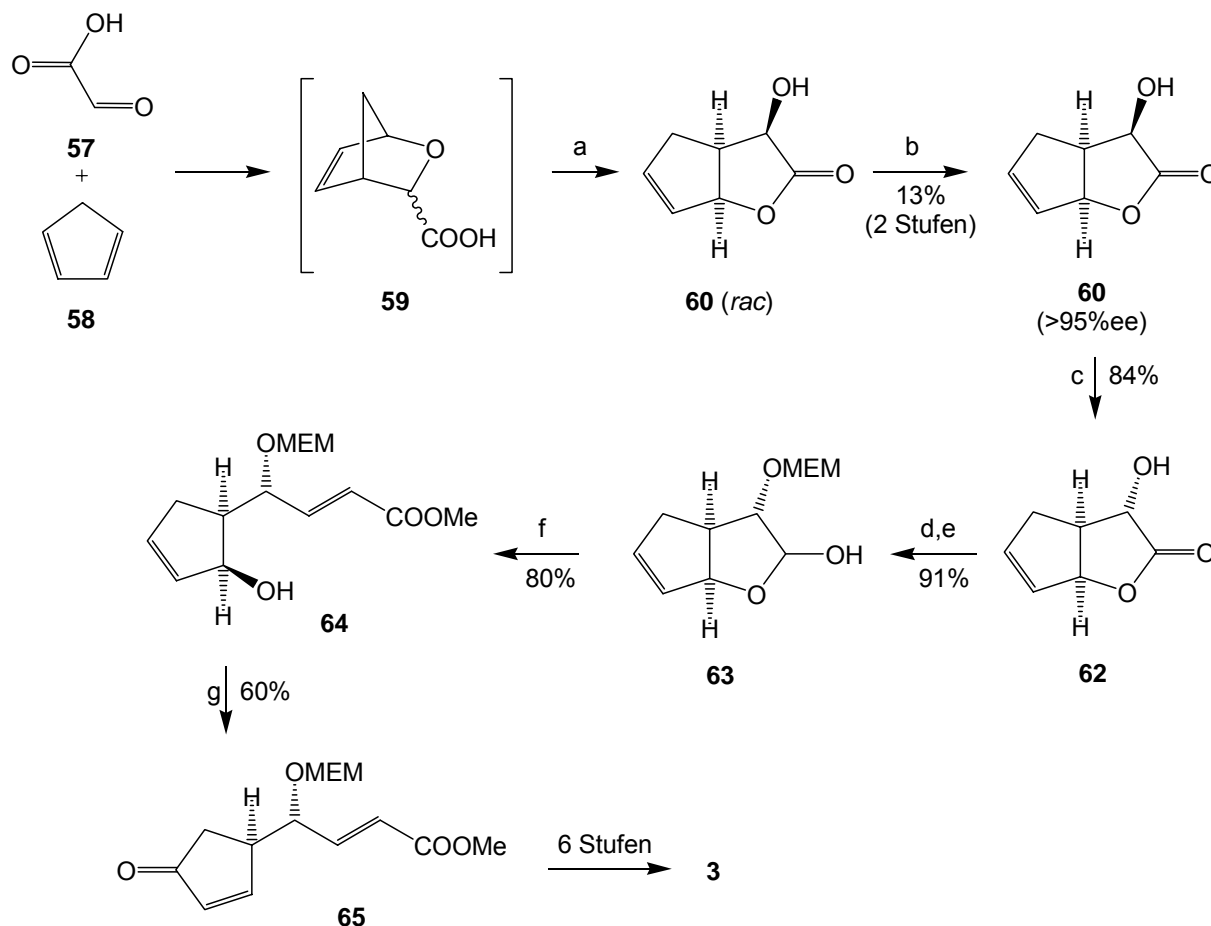


Schema 10: Synthese nach Riera und Greene via PKR; Bedingungen: a) *n*-BuLi, Et₂O; TMSCl; b) Co₂(CO)₈, Hexan; c) K₂CO₃, MeOH; d) NMO dann **51**; e) Cu(CH=CHCH₂CH₂CH₂C(OTBS)CH₃)₂, BF₃·Et₂O; f) Sml₂, THF, MeOH; g) MeAlCl₂, Maleinsäureanhydrid; h) **55**, LiClO₄, H⁺.

Die Synthese von S. M. Roberts via enzymatischer kin. Racematspaltung^[54]

Die einfach zugängliche Glyoxylsäure **57** und Cyclopentadien **58** bildeten die Edukte für Roberts Zugang zur Synthese von BfA (**3**, Schema 11). Über eine Hetero-Diels-Alder- / Umlagerungs-Reaktionssequenz und anschließender enzymatischer kinetischer Racematspaltung erhielt er das Lacton **61** in mäßiger Ausbeute aber sehr guter Enantioselektivität in 2 Stufen^[55]. In diesem Eröffnungsschritt wurden die

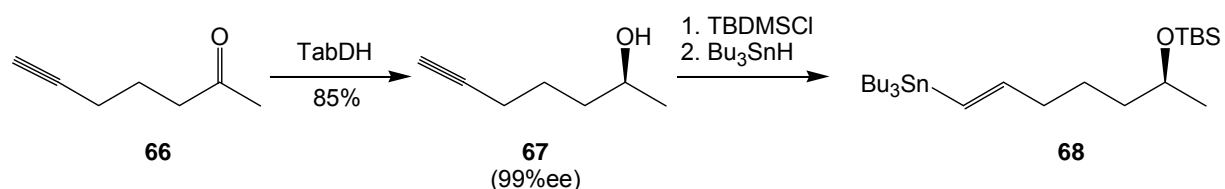
Stereozentren an C-4 und C-5 bereits angelegt. Nach Mitsunobu-Inversion und Reduktion des Lactons **61** zu dem Semiactal **63** wurde die obere Seitenkette über eine Wittig-Reaktion eingeführt. Die PCC-Oxidation unter Baekstroms Bedingungen ergab schließlich unter Allylumlagerung das Cyclopentenon **65**.



Schema 11: Synthese nach Roberts; Bedingungen: a) H_2O , 0°C -RT, 4d; b) *P. fluorescens* Lipase, Vinylacetat; c) Ph_3P , ClCH_2COOH , DEAD, RT dann Thioharnstoff, EtOH, ΔT ; d) MEMCl, $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, DCM; e) DIBAH, THF, -78°C ; f) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$, Toluol, 95°C ; g) PCC, *p*-TosOH, DCM.

Das Stereozentrum der unteren Seitenkette generierte Roberts wie Trost^[48] über eine enzymatische Reduktion (Schema 12). Anschließende Hydrostannylierung lieferte das Edukt **67** für die 1,4-Addition (Cuprat Addition). Das Stereozentrum an C-9 erhielt er durch Reduktion mit K-Selektrid.

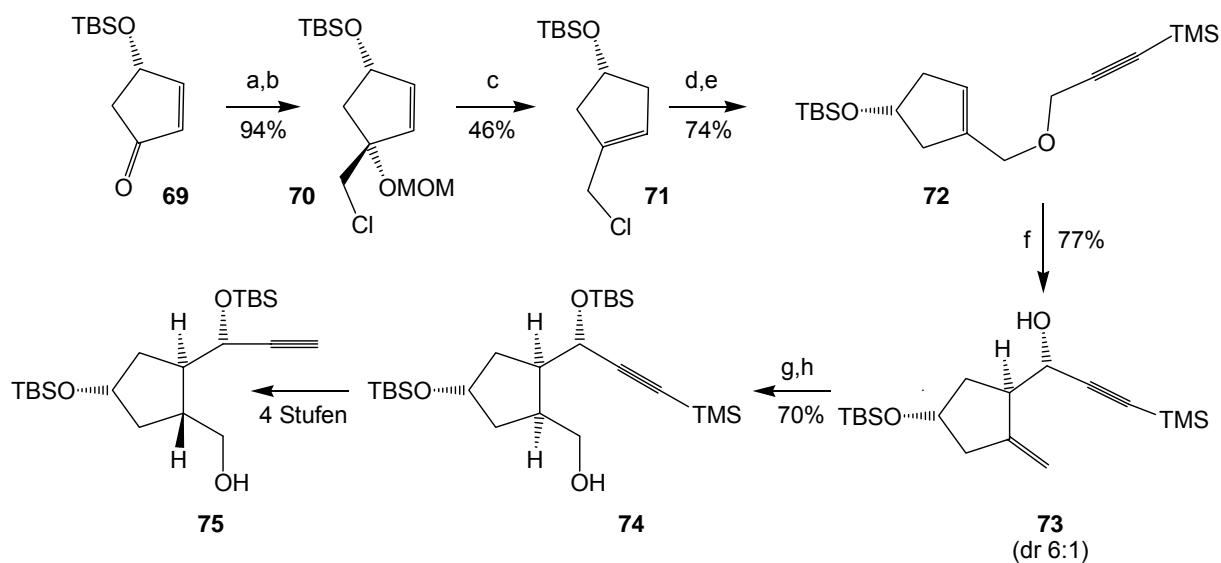
Vor allem aufgrund des einfachen Zugangs zu **61** zählt die Synthese von Roberts zu den kürzesten und einfachsten Totalsynthesen von BfA (**3**).



Schema 12: Synthese der Seitenkette via enzymatischer Reduktion mit *Thermoanaerobium brockii* (TabDH).

Die Synthese von T. Nakai via diastereoselektiver [2,3]-Wittig-Umlagerung^[56]

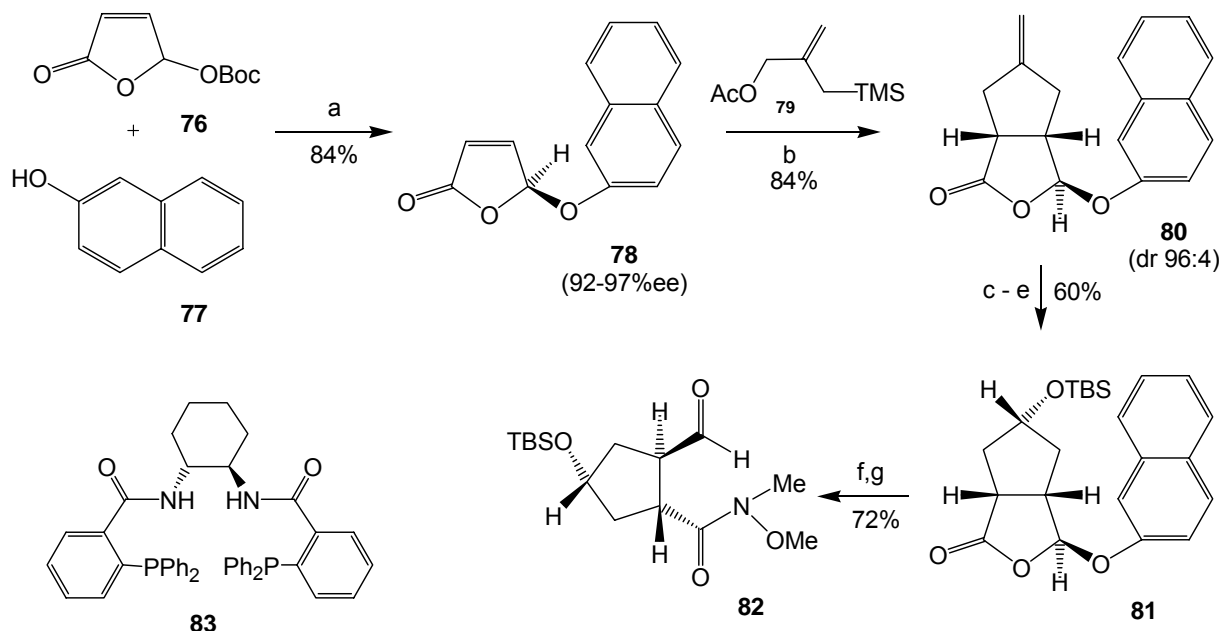
Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Cyclopentenonderivat **69** synthetisierten Nakai *et al.* gemäß Schema 13 den Propargylether **72** in 5 Stufen. Durch Deprotonierung induzierten sie anschließend eine diastereoselektive [2,3]-Wittig-Umlagerung und erhielten unter Aufbau der Stereozentren an C-4 und C-5 den Alkohol **72** in einer Ausbeute von 77% (*syn* : *anti* = 6 : 1). Nach Schutz der freien OH-Funktion als TBS-Ether führte eine Hydroborierung zum Alkohol **74**. Weitere Transformationen ergaben schließlich **75**, das bereits aus der Synthese von Takano *et al.*^[57] bekannt war. Auch wenn die Synthese aufgrund ihrer Stufenanzahl als solche nicht als kompetitiv gelten kann, so demonstrierte Nakai dennoch einen eleganten Weg zum gleichzeitigen Aufbau der Stereozentren an C-4 und C-5.



Schema 13: Synthese von **75** via [2,3]-Wittig-Umlagerung; Bedingungen: a) ICH_2Cl , THF, -78°C ; b) MOMCl, $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, DCM; c) Et_3SiH , EtAlCl_2 , DCM, -78°C – 0°C ; d) Propargylalkohol, NaOH_{aq} , TBAI, RT; e) EtMgBr , TMSCl, THF, Rückfluß; f) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C ; g) TBSOTf, 2,6-Lutidin, 0°C ; h) 9-BBN, THF, 0°C ; H_2O_2 .

Die zweite enantioselektive Synthese von BfA (**3**) nach Trost^[58]

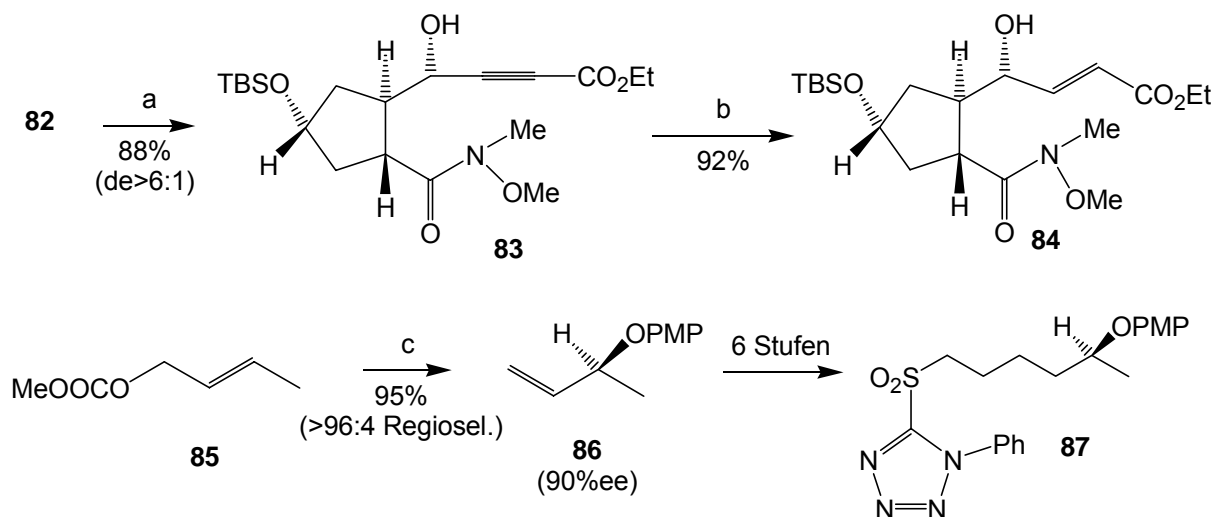
In ihrer 2002 publizierten Synthese von BfA (**3**) bauten Trost und Crawley zunächst via Pd-Katalyse nach dem Prinzip der asymmetrischen allylischen Alkylierung das γ -Aryloxy-butenolid **78** auf (Schema 14). In der folgenden diastereoselektiven [2+3]-Cycloaddition generierten sie, analog der 1986 publizierten Synthese^[48], das Cyclopentanderivat **80**. In der weiteren Reaktionssequenz wurde die Doppelbindung zunächst oxidativ gespalten, die entstandene Ketofunktion reduziert und als TBS-Ether geschützt. Transformation von **81** in das Weinrebamid und anschließende Epimerisierung an C-9 komplettierten die Synthese des Cyclopentanbausteins **82**.



Schema 14: Enantioselective Synthese des Cyclopentanbausteins **82** nach Trost; Bedingungen: a) **83**, Pd₂dba₃-CHCl₃ (2.5%), DCM, Bu₄NCl (30%), 0°C; b) (iPrO)₃O, Pd(OAc)₂ (2.5%), Toluol, 100°C; c) NaIO₄, OsO₄ (5%), THF / H₂O; d) DIBAH, BHT, Toluol (dr >96 : 4); e) TBDMSOTf, Pyridin; f) *i*-PrMgCl, (MeO)NHMe, THF, -10°C; g) DBU, DCM.

Die Einführung der oberen Seitenkette gelang durch Umsetzung von **82** mit Lithio-propionssäureethylester. Die darauf folgende *E*-selektive Reduktion der Dreifachbindung zum Olefin **84** erfolgte nach einer neu entwickelten Methode durch Hydrosilylierung unter Verwendung von (EtO)₃SiH in Gegenwart eines Ruthenium-Katalysators (Schema 15). Die Einführung der unteren Seitenkette **87** gelang mit Hilfe einer Julia-Olefinierung nach Reduktion des Weinrebamids **84** zum ent-

sprechenden Aldehyd. Im weiteren Verlauf der Synthese vollzogen sie die Cyclisierung der 4,7-OTBS-geschützten Secosäure (vergl. **14**) nach der Methode von Yamaguchi^[59].



Schema 15: Einführung der Seitenkette (oben) und stereoselektive Herstellung der unteren Seitenkette nach Trost; Bedingungen: a) LiCCCOEt, THF / HMPT 5 : 1, -78°C; b) (EtO)₃SiH, Cp⁺Ru(CH₃CN)₃PF₆ (1 mol%), DCM; c) p-Methoxyphenol, Pd₂dba₃-CHCl₃ (0.25 mol%), **83** (0.75 mol%), Toluol.

1.2.3.3 Alternative Ringschlußmethoden

In den bisher besprochenen Synthesen von BfA (**3**) wurde in allen Fällen zunächst eine an C-4 und C-7 O-geschützte Secosäure (vergl. **14**) hergestellt und der große Ring durch Makrolactonisierung geschlossen. Bis heute stehen einige gut etablierte Methoden zur Ausbildung von Makrolidstrukturen durch Esterbildung zur Verfügung, die natürlich auch in den Synthesen von BfA (**3**) verwendet wurden:

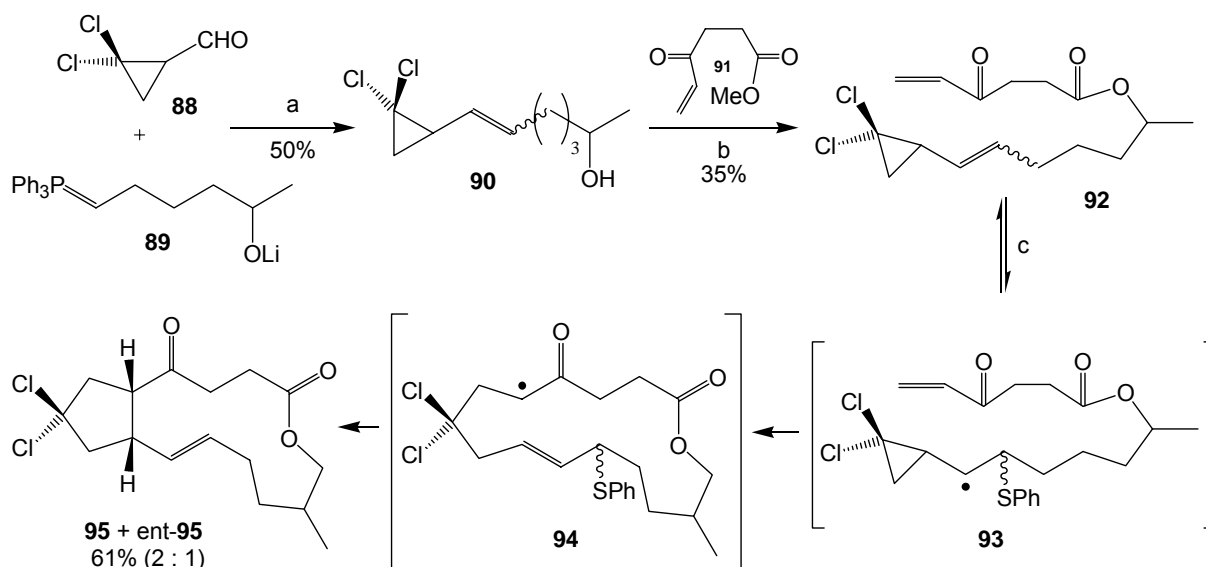
- a) nach Masamune^[60]: 1) (PhO)₂POCl, Et₃N, THF, 0°C;
2) DMAP, Benzol, 80°C;
- b) nach Corey^[61]: 1) (2-PyS)₂, Ph₃P, Xylol, RT;
2) Xylol, Rückfluß,
- c) nach Mitsunobu^[62]: DEAD, Ph₃P, Benzol, RT;
- d) nach Mukaiyama^[63]: 1-Methyl-2-chlorpyridiniumiodid, DCM;
Rückfluß;
- e) nach Yamaguchi^[59]: 1) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et₃N, THF;
2) DMAP, Toluol, Rückfluß.

Alternativ hierzu gab es auch einige wenige Versuche, den Makrolidringschluß an anderen Positionen zu vollziehen. So bietet sich neben der Knüpfung einer der beiden Doppelbindungen (Wittig-artige Olefinierung, Metathese) z.B. auch eine Bindungsknüpfung zwischen C-3 und C-4 an, unter gleichzeitiger Ausbildung des Stereozentrums an C-4 (z.B. durch Addition eines Nucleophils an einen Aldehyd).

Aufbau des Brefeldin-Ringsystems durch radikalische Vinylcyclopropan-Alken-Kondensation^[64]

Ausgehend von 2,2-Dichlor-cyclopropancarbaldehyd (**88**) und dem Phosphorylid **89** synthetisierten Feldman *et al.* zunächst den γ -Ketoester **92** in 2 Stufen (Schema 16). In einer nun folgenden Kaskadenreaktion bauten sie in einem Schritt das Brefeldingerüst auf. Nach Zugabe von 5 mol% Ph₂S₂ und katalytischen Mengen AIBN zum Reaktionsgemisch, addiert das sich zunächst ausbildende Phenylsulfanyl-Radikal an die C-10 - C-11 Doppelbindung (**93**). Nun folgt eine Öffnung des

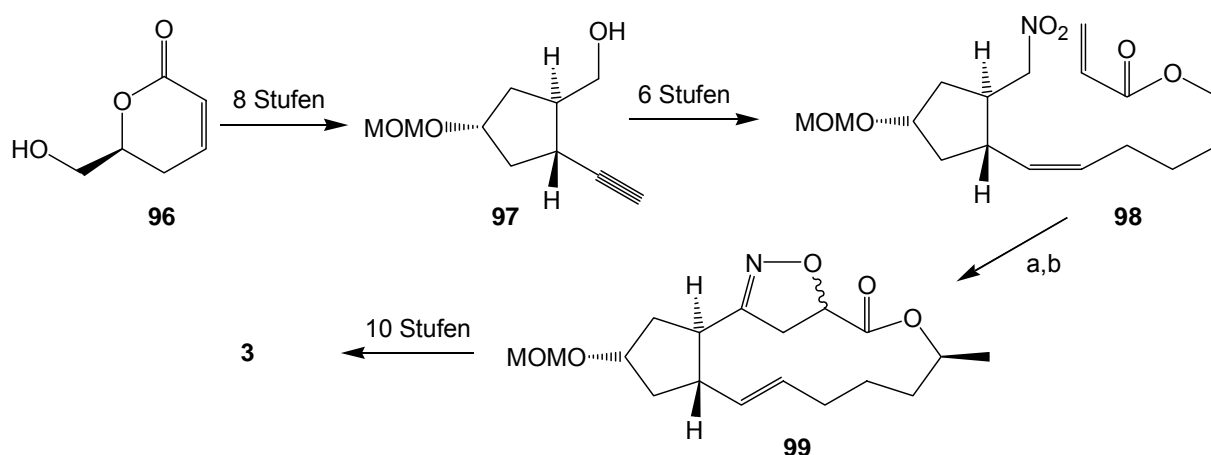
Cyclopropanringes, und das dabei entstehende Radikal addiert an die α,β -ungesättigte Ketoneinheit. Das so gebildete makrocyclische Radikal **94** reagiert schließlich in einer Additions-Eliminierungs-Sequenz zu dem Brefeldinanalogen **95** (als racemisches Diastereomergemisch).



Schema 16: Aufbau des Brefeldin-Ringsystems durch radikalische Vinylcyclopropan-Alken-Kondensation; Bedingungen: a) THF, 0°C, 5 Min; b) Toluol, Rückfluß, 28h; c) Ph_2S_2 , AIBN, Benzol, UV-Licht, 5h.

Makrocyclisierung nach Kim *et al.* durch intramolekulare Nitriloxid-Cycloaddition^[65]

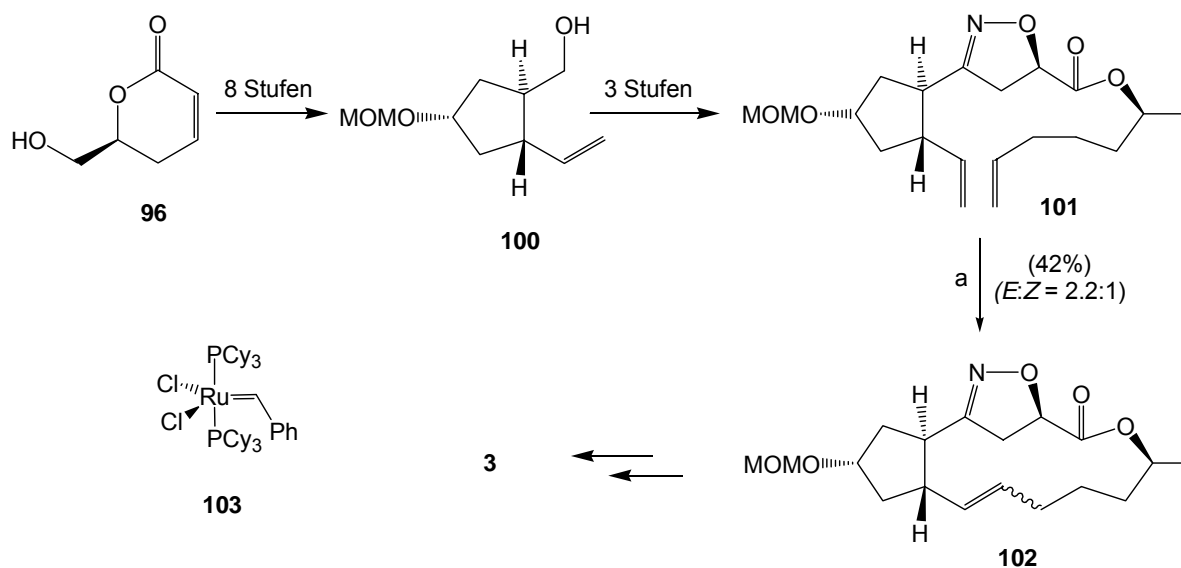
In zwei 2002 publizierten Arbeiten zur Synthese von BfA (**3**) beschreiben Kim *et al.* zwei unterschiedliche Methoden, um den Ringschluß zum Makrolid durchzuführen. Zunächst synthetisierten sie aus dem 5,6-Dihydropyranon-Derivat **96** über mehrere Stufen den Cyclopentanbaustein **97**, der dann weiter in die Nitroverbindung **98** transformiert wurde. Anschließend führten sie den Ringschluß durch eine intramolekulare [2+3]-Nitriloxid-Cycloaddition (INOC) durch (Schema 17).



Schema 17: Makrocyclisierung nach Kim *et al.* durch intramolekulare Nitriloxid-Cycloaddition und anschließende Isomerisierung; Bedingungen: a) $p\text{-ClC}_4\text{H}_6\text{NCO}$, Et_3N , Benzol, Rückfluß, 76%; b) PhSH , AIBN, Benzol, Rückfluß, 81% basierend auf 55% Umsatz.

Ringschluß nach Kim *et al.* durch Ru-katalysierte Ringschlußmetathese^[65]

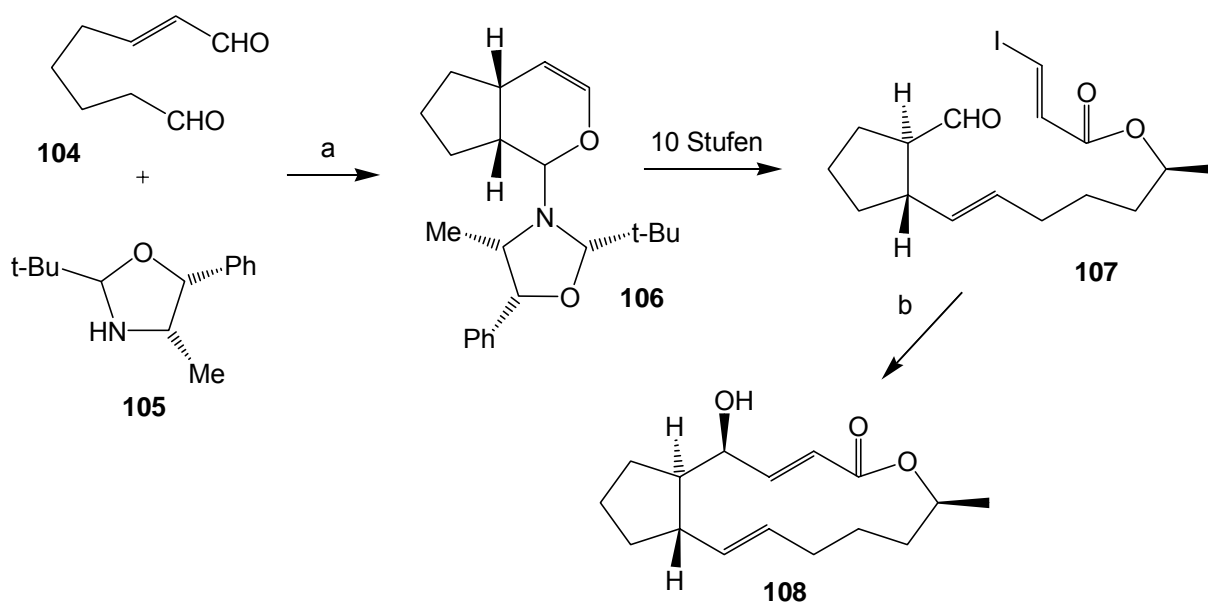
Wie in der vorstehend beschriebenen Synthese (Schema 16) gingen Kim *et al.* wiederum von 6-Hydroxymethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) aus und synthetisierten zunächst den Cyclopentanbaustein **100**. Wie in Schema 18 dargestellt, führten sie daraufhin zunächst über eine intermolekulare Nitriloxid-Cycloaddition die obere Seitenkette ein und vollzogen im Anschluß den Ringschluß mittels einer Ru-katalysierten Ringschluß-Metathese (Grubbs I-Katalysator **103**). Hierbei erzielten sie allerdings nur eine mäßige Ausbeute und eine schlechte *E* / *Z*-Selektivität.



Schema 18: Ringschluß durch Olefinmetathese; Bedingungen: a) **103**, DCM, Rückfluß.

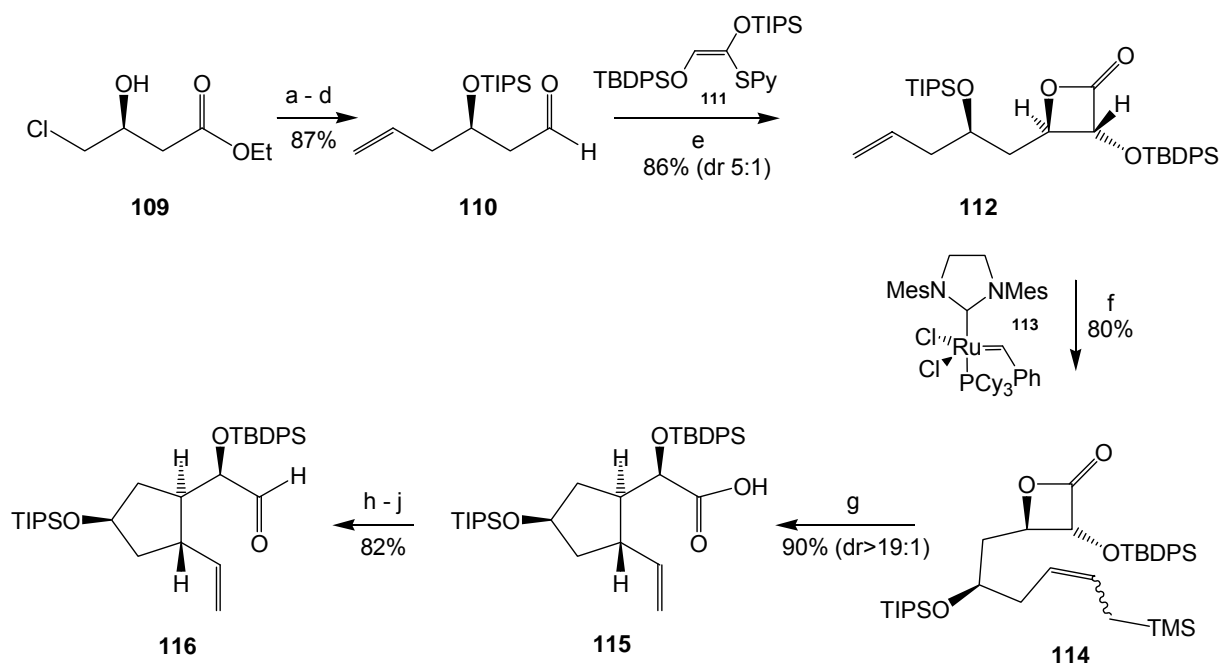
Makrocyclisierung durch intramolekulare Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung^[66]

In ihrer 1988 publizierten Synthese von 4-*epi*-Brefeldin C (**108**) verwendeten Schreiber *et al.* eine Cr(II)-vermittelte Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung zur Ausbildung des Makrocyclus (Schema 19). Beginnend mit einer Enamin-Enal-Cycloaddition bauten sie zunächst den Cyclopentanbaustein **106** auf, den sie dann in einer linearen Sequenz in den β -Iod-acrylester **107** überführten. Hierauf folgend knüpften sie, zur Ausbildung des Makrocyclus, die C-3 - C-4 Bindung in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen Cr(II)-chlorid dotiert mit 1 mol% eines Ni(II)-Salzes. Sie erhielten 4-*epi*-Brefeldin C (**108**) in einem Diastereomerenverhältnis von 4 : 1 und einer Ausbeute von 60 %.



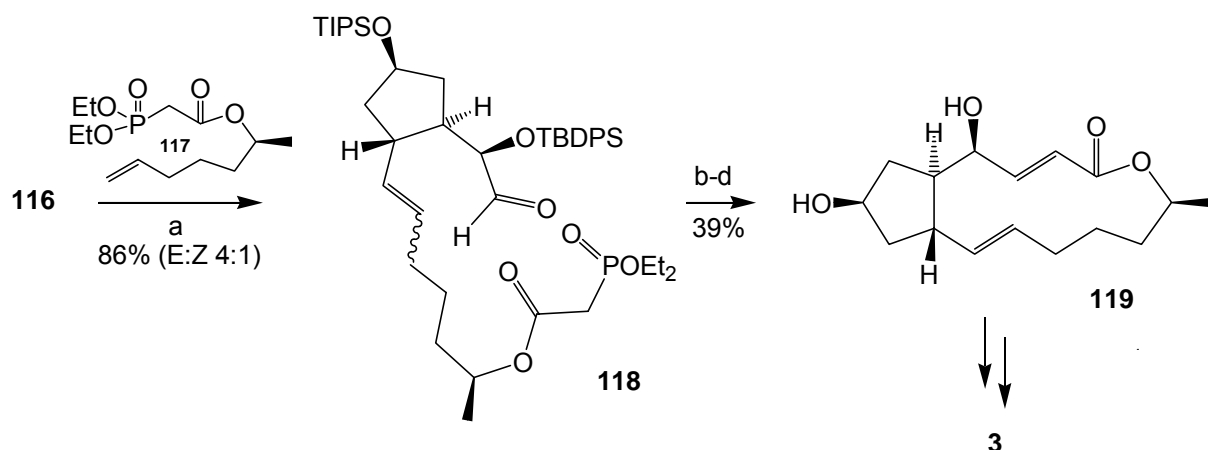
Schema 19: Makrocyclisierung via Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung; Bedingungen: a) Et₂O, RT; b) s. Ref.^[67].

Die Synthese von Romo: Makrocyclisierung durch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung^[68]



Schema 20: Synthese des Cyclopentanbausteins **115** nach Romo; Bedingungen: a) NaI, Aceton, Rückfluß; b) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 0°C; c) CuI, CH₂=CHMgBr, HMPT, THF, -20°C; d) DIBAH, DCM, -78°C; e) ZnCl₂, DCM, RT; f) **113** (2.5 mol%), CH₂=CHCH₂TMS, DCM, Rückfluß; g) TiCl₄, DCM, -78°C; h) TMSCHN₂, Benzol / MeOH, 0°C; i) DIBAH, DCM, -78 to 0°C; j) Swern-Oxidation.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Chloro-3-hydroxy-butansäure-ethylester (**109**) synthetisierten Romo *et al.* zunächst den Aldehyd **110**, den sie dann als Ausgangsmaterial für eine anschließende tandem-Mukaiyama-Aldol-Lactonisierung (TMAL) einsetzten (Schema 20). Im weiteren Syntheseverlauf erhielten sie durch Kreuzmetathese und Lewis-Säure-vermittelte β -Lactonspaltung gemäß Schema 20 den Cyclopentanbaustein **116** unter Aufbau der Stereozentren an C-4, C-5, C-7, und C-9. Eine weitere Kreuzmetathese ergab schließlich die Cyclisierungsvorstufe **118** (*E/Z*-Selektivität = 4 : 1). Der Ringschluß verlief über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit einer Ausbeute von 39% und ergab das (4*R*, 7*R*)-Diastereomer des Brefeldins (**119**). Die abschließende Mitsunobu-Inversion zur Korrektur der Konfiguration an C-4 und C-7 führte letztendlich zum Zielmolekül (Schema 21).



Schema 21: Komplettierung der Synthese nach Romo unter Nutzung einer Makrocyclisierung durch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung; Bedingungen: a) **113** (2.5 mol%), DCM, Rückfluß; b) LiBr, DBU, Et₃N; c) TBAF, DCM

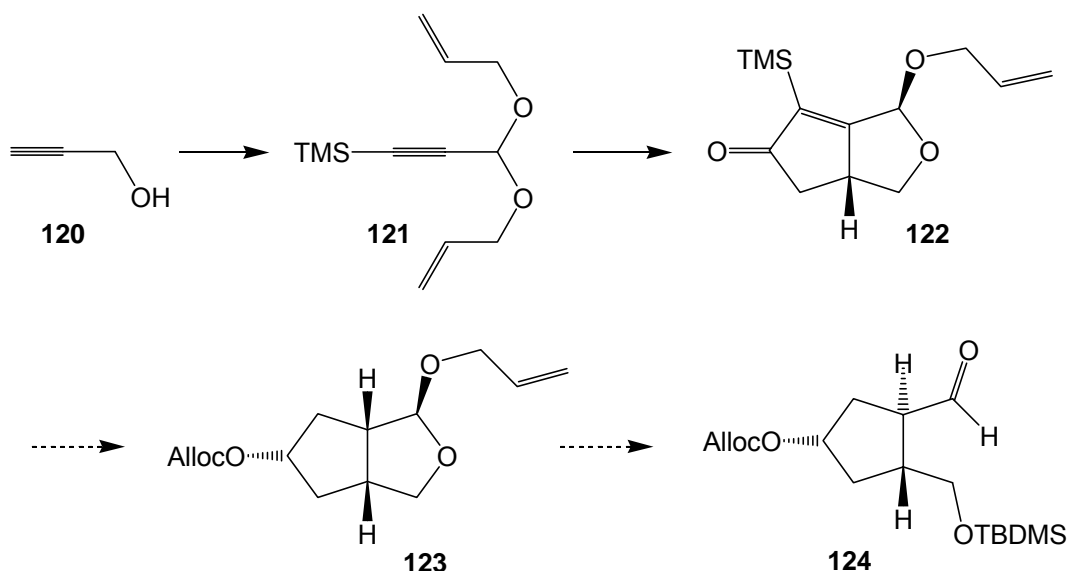
1.2.3.4 Zusammenfassende Bemerkung

Die knapp 30-jährige Geschichte von Brefeldin A (**3**) hat bislang schon viele Synthesen hervorgebracht und nur einige ausgewählte konnten hier vorgestellt werden. Die frühen Synthesen dienten vor allem auch der Bereitstellung von Material für detaillierte Untersuchungen der biologischen Aktivität. Neuere Brefeldinsynthesen stellen eher den Fortschritt im Sinne einer Methodenentwicklung dar, was eine große Zahl von Veröffentlichungen aus den letzten Jahren deutlich demonstriert. Vor allem aus diesem Grund wird Brefeldin A (**3**) auch in Zukunft ein Zielmolekül der modernen Synthesenchemie bleiben, wobei neue effiziente Synthesen immer auch Möglichkeiten zur „diversitätsorientierten“ Bereitstellung von Strukturanaloga für Screening Zwecke eröffnen.

2 Aufgabenstellung: Eine neue Strategie zur Synthese von Brefeldin A

Im Rahmen des 1. Teils dieser Arbeit sollte eine kurze und möglichst konvergente Totalsynthese von Brefeldin A (**3**), unter Anwendung von Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen erarbeitet werden.

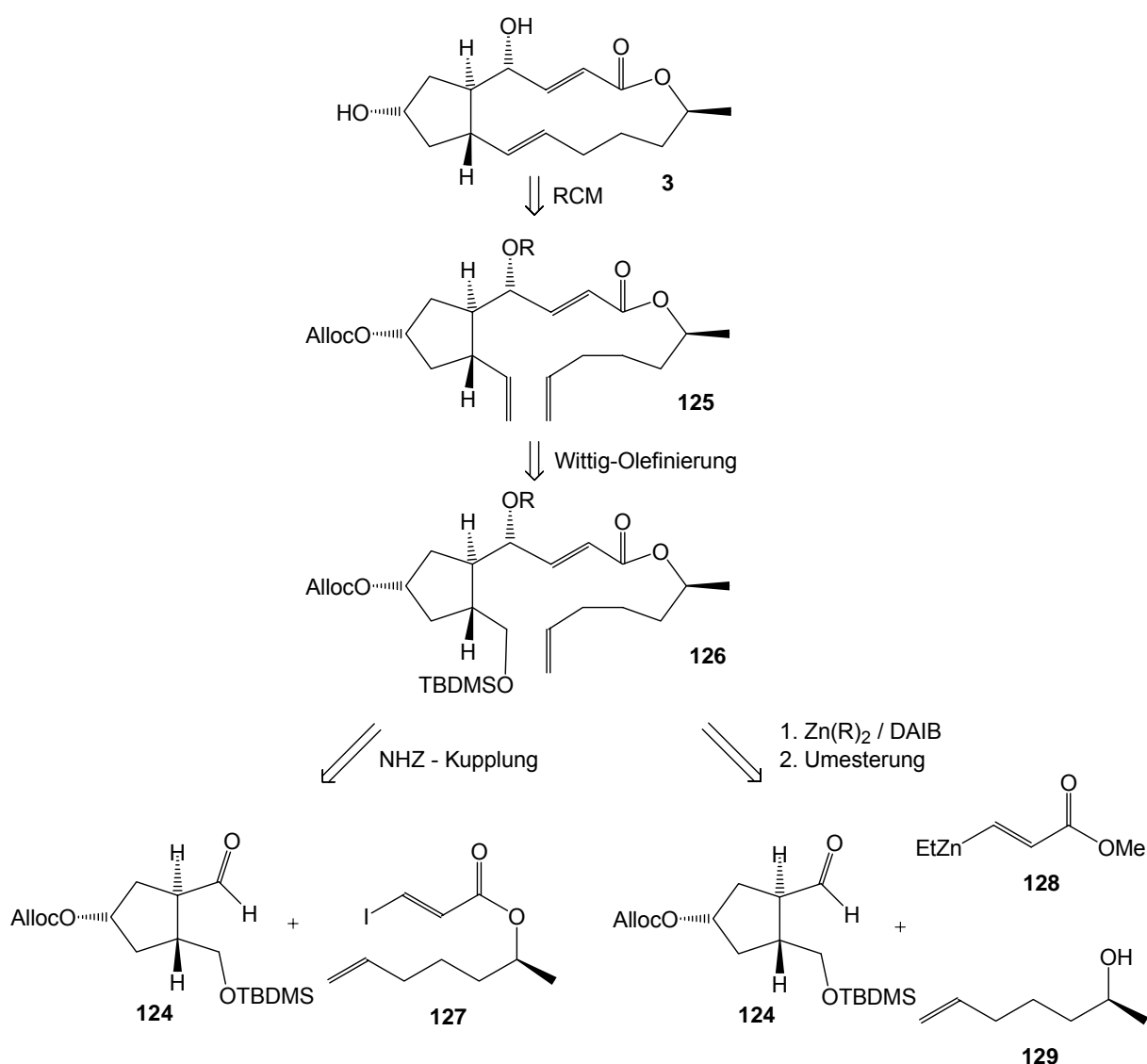
Ausgehend von dem Baustein **122**, der in einer vorangegangenen Arbeit von J. Velcicky^[69] in wenigen Syntheseschritten enantiomerenrein zugänglich gemacht worden war, sah die ursprüngliche Synthesekonzeption die saure Hydrolyse des Acetals **123** und den Schutz des primären Alkohols als TBDMS-Ether vor. Eine Epimersierung an C-5 ergäbe dann die notwendige *trans*-Konfiguration. Auf diese Weise würde in maximal 10 Stufen aus Propargylalkohol (**120**) der hochfunktionalisierte Cyclopentanbaustein **124** erhalten (Schema 22). Als Schutzgruppe für die OH-Funktion an C-7 wurde ein Allylcarbonat angedacht, das sowohl unter sauren (Acetalspaltung) als auch basischen Bedingungen (Wittig Reaktion) stabil wäre und sich einfach unter milden Bedingungen (mittels Pd-Katalyse) abspalten lassen sollte.



Schema 22: Geplante Synthese des Cyclopentanbausteins **124**.

Ausgehend von **124** sollte durch eine Cr(II)-vermittelte Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung die *E*-konfigurierte α,β -ungesättigte Esterfunktion **127** unter gleichzeitiger Ausbildung des Stereozentrums an C-4 (möglichst selektiv) eingeführt werden

(Schema 23). Alternativ hierzu würde sich die 1,2-Addition eines Zinkorganyls vom Typ **128**, das sich einfach aus Propiolsäuremethylester ableitet, anbieten. Die Synthese des 6-Hepten-2-ylesters (**126**) würde in einem nachgeschaltetem Umesterungsschritt erfolgen. Für beide Typen der Addition existieren ligandenkontrollierte Varianten, die ggf. zur Optimierung des Diastereomerenüberschusses genutzt werden könnten. Eine Entschützungs-Oxidations-Olefinierungs-Sequenz würde schließlich das terminale Alken **125** liefern. Damit wären die Bedingungen geschaffen, um durch Ruthenium-katalysierte Ringschlußmetathese Brefeldin A (**3**) zu erhalten (Schema 23).



Schema 23: Retrosynthese von BfA (**3**).

Die Bereitstellung des chiralen β -Iodacrylsäureesters **127** könnte durch Veresterung des literaturbekannten chiralen Alkohols^[70] **129** mit der (*E*)-3-Iodacryl-

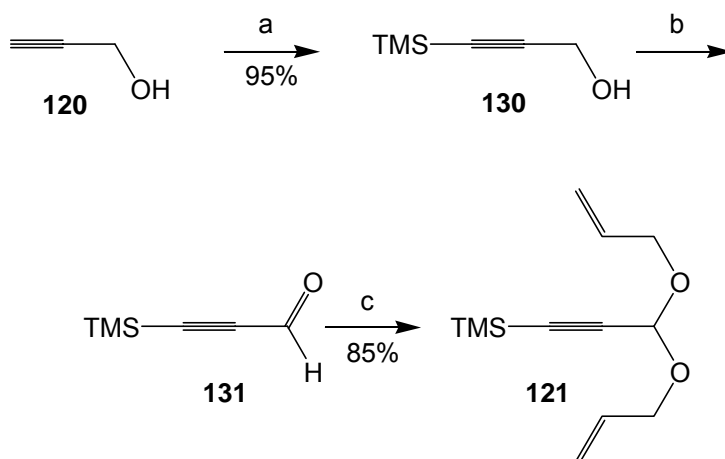
säure, die aus Propiolsäure in Gegenwart von wässriger HI synthetisiert wird, erfolgen (Schema 23). Das entsprechende Zinkorganyl **128** könnte aus Propiolsäure durch Hydroborierung gefolgt von einem Bor / Zink-Austausch generiert werden (vergl. (*R*)-(-)-Muscon-Synthese nach Oppolzer^[71,72]).

3 Durchführung

3.1 Synthese des Cyclopentanbausteins 149 (Synthesebaustein I)

3.1.1 Synthese der Pauson-Khand-Vorstufe

Die Synthese des Cyclopentanbausteins **124**, begann mit der Herstellung des silylierten Allylacetals **121** (als Vorstufe für die Pauson-Khand-Reaktion) gemäß Schema 24. Wie in der Dissertation von J. Velicky beschrieben, wurde hierzu das Dianion des Propargylalkohols 2-fach mit TMSCl silyliert. Anschließend selektive Hydrolyse der Si-O-Bindung mit wässriger HCl ergab den 3-Trimethylsilylpropargylalkohol (**130**) in einer Ausbeute von 95%. Die Oxidation des Alkohols zu dem Aldehyd **131** unter Verwendung von PCC und nachfolgende Acetalisierung mit Allylalkohol führte schließlich zum Diallylacetal **121**^[69].



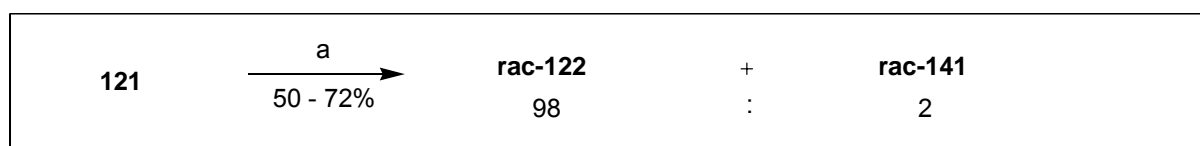
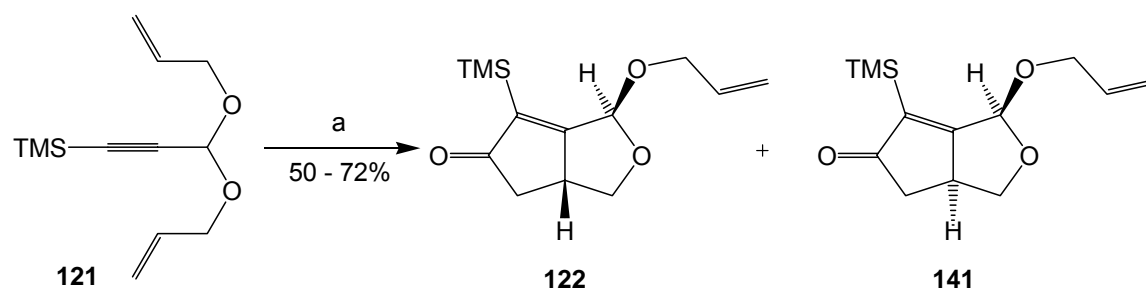
Schema 24: a) *n*-BuLi, THF, -78°C → RT, 3h; TMSCl, -78°C → RT, 12h; HCl, RT, 1h; b) PCC, DCM, 0°C → RT, 2h; c) Allylalkohol, *p*-TosOH (5 mol%), Benzol, 16h.

3.1.2 Konstruktion des Cyclopentangerüsts: Die Pauson-Khand-Reaktion^[73-80]

Die Pauson-Khand-Reaktion ist eine alte, sehr leistungsfähige Übergangsmetall-vermittelte Reaktion. In einer formalen [2+2+1]-Cycloaddition dient sie zum

DMSO^[84], Sulfide^[85], Phosphansulfide^[86], Kieselgel^[87] oder Molsieb^[88-90]) hinzugegeben. Neben Kobalt können heute auch andere Metalle, wie z. B. Rh^[91,92], Ti^[93-95], Zr^[96-98] verwendet werden. Kürzliche Entwicklungen führten zudem zu katalytischen und enantioselektiven Varianten der Pauson-Khand-Reaktion^[99-105].

Wie in Schema 26 dargestellt, ergaben sich die höchsten Ausbeuten für die Transformation von **121** zu *rac*-**122** in DCM in Gegenwart von 8 Gewichts-Äquivalenten Molsieb 4Å unter Verwendung von TMANO als Promotor. Die Schwankung der Ausbeuten von 50-70 % kann bis heute nicht genau erklärt werden, auffällig ist allerdings, daß sich frisch bezogene Chargen an Co₂(CO)₈ häufig in Konsistenz und Aussehen unterscheiden. Versuche zu katalytischen, bzw. enantioselektiven Umsetzungen zeigten in parallel durchgeführten Arbeiten von J. Velcicky^[69], bzw. von A. Lanver^[106] keine positiven Ergebnisse. Nach der beschriebenen Prozedur gelang die Herstellung des racemischen Cyclopentanbausteins in guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität (98 : 2).

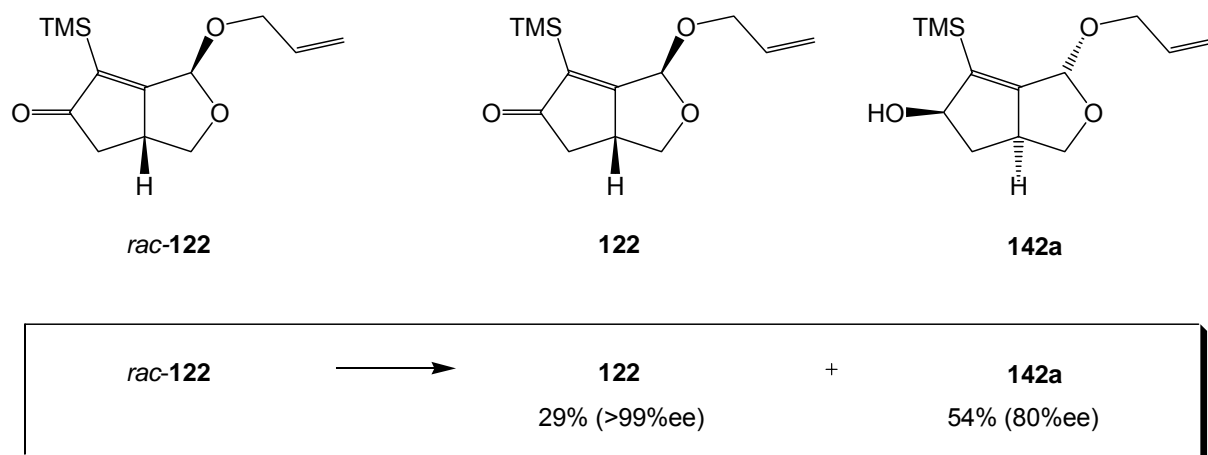


Schema 26: Aufbau des Cyclopentanbausteins *rac*-**122** durch Pauson-Khand-Reaktion; Bedingungen: a) Co₂(CO)₈, Molsieb 4Å, DCM, RT, 2h; Trimethylamin-*N*-oxid (8 Äq), -20°C dann Luft einleiten, 10 Min, an der Luft → RT, 15h.

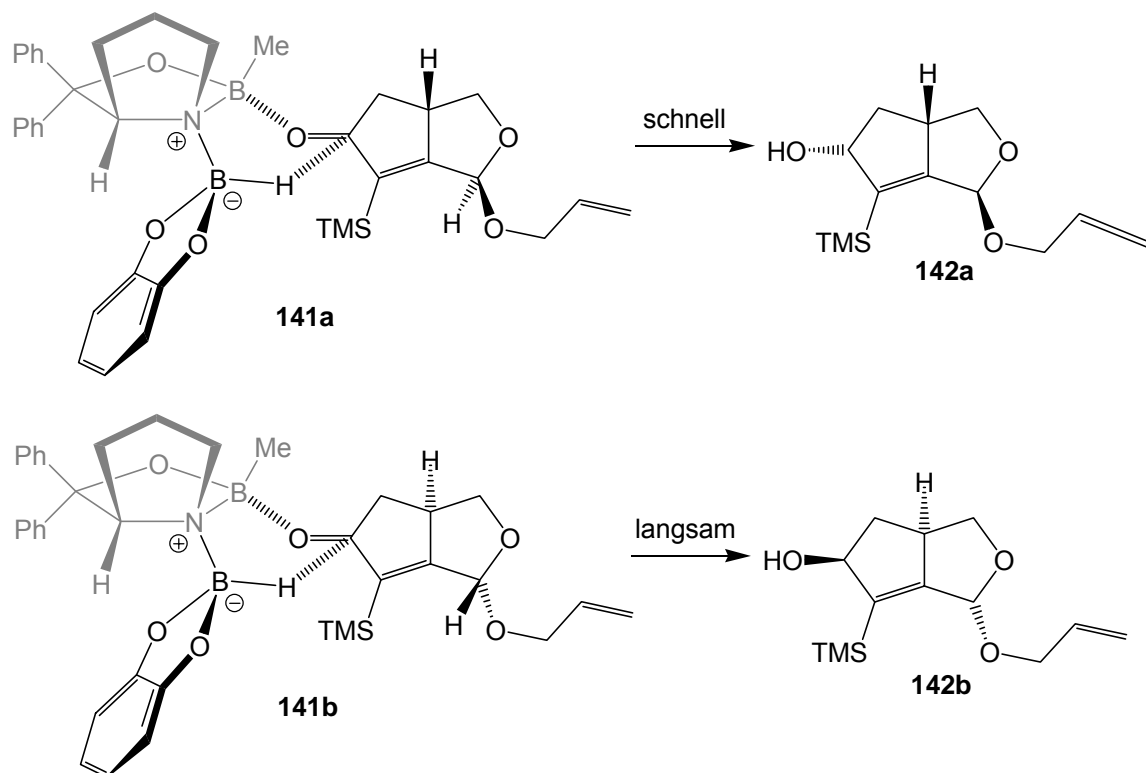
3.1.3 Bereitstellung des enantiomerenreinen Fünfringbausteins durch kinetische Racematspaltung

Aufgrund der erfolglosen Versuche zur enantioselektiven PKR wurde alternativ eine kinetische Racematspaltung in Erwägung gezogen. Aus der Arbeit von J.

Velcicky geht hervor, daß die asymmetrische Reduktion nach der Methode von Corey-Bakshi-Shibata (CBS) sehr gute Ergebnisse liefert^[69,107-113]. Sie basiert auf einer Boranreduktion unter Verwendung eines chiralen Oxazaborolidins (grau gezeichnet in Schema 28) als Katalysator (vergl. Schema 28). Hierbei bindet das Boran zunächst an das N-Atom des Katalysators und erhöht dabei sowohl seine Fähigkeit als Hydriddonor zu fungieren, als auch die Lewisacidität des endocyclischen Boratoms des Katalysators. Das zu reduzierende Keton wird nun über sein freies Elektronenpaar vom lewisacidem, endocyclischen Bor-Atom des Katalysators derart komplexiert, daß der größere Substituent *anti* zum Alkylrest am Oxazaborolidin-Bor steht (Me-Gruppe im Übergangszustand in Schema 28). Der Hydridtransfer auf die Ketogruppe verläuft nun über einen 6-gliedrigen ÜZ (**141**) mit dem Ergebnis einer enantioselektiven Reduktion. Gemäß dem Corey-Modell^[114,115] (der kleine Substituent der Ketogruppe steht *syn* zum Alkylrest des Oxazaborolidins) sind für die Umsetzungen von *rac*-**122** zwei Fälle zu unterscheiden, wie in Schema 28 dargestellt. Setzt man die oben skizzierte starke Reagenzkontrolle voraus, so erfolgt die Differenzierung der beiden Enantiomere wie folgt: Während die Hydridübertragung in ÜZ **141b** sterisch gehindert sein sollte, verläuft sie in ÜZ **141a** sehr viel schneller, da hier die inhärente Neigung (Diastereoselektivität) des Substrates nicht verletzt wird. *ent*-**122** bildet mit dem verwendeten S-CBS-Kat. in ÜZ **141a** ein so genanntes „matched“ Paar.



Schema 27: Kinetische Racematspaltung von *rac*-**122**; Bedingungen: (S)-Me-CBS-Kat. (20 mol%), Catecholboran, Toluol, -78°C → RT, 6h.



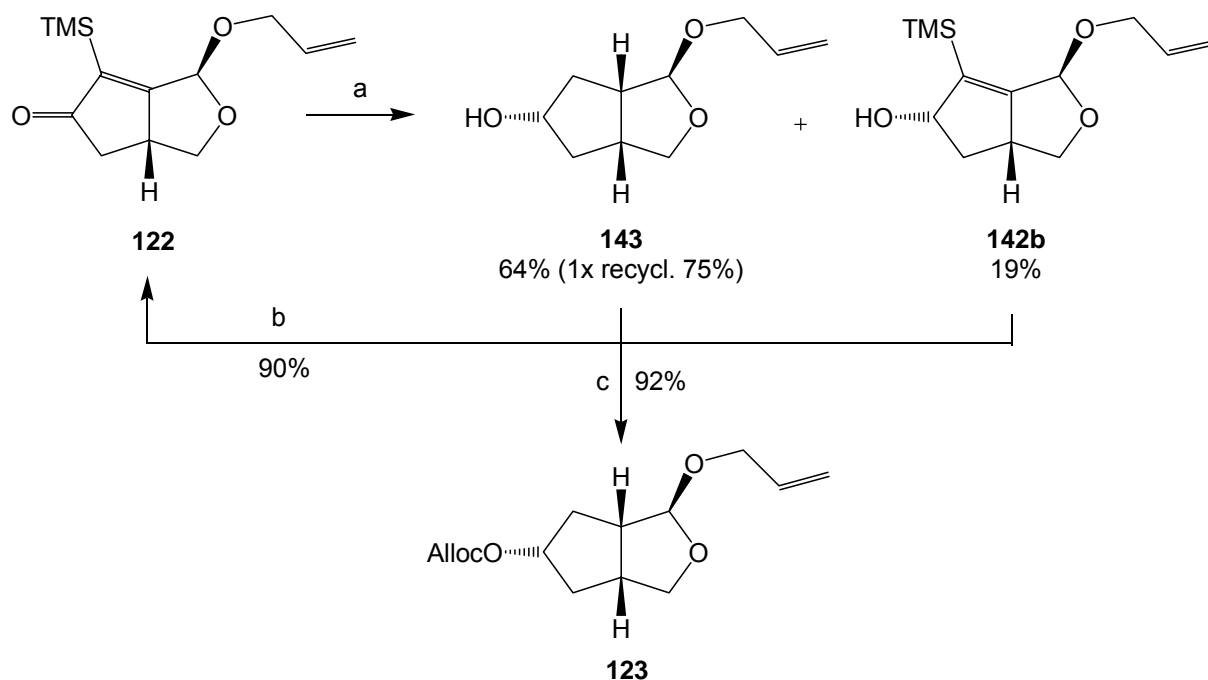
Schema 28: Konkurrierende Übergangszustände bei der kinetischen Racematspaltung von rac-**122** via CBS-Reduktion unter Verwendung des S-Katalysators.

Die in Schema 27 dargestellten, optimierten Bedingungen ergaben unter Verwendung des sich aus (S)-2-Pyrrolidindiphenylcarbinol (**141**, grau gezeichnet in Schema 28) und Methylboronsäure ableitenden Katalysators das gewünschte Keton **122** in 29-35% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuß (ee) von >99% und **142a** in 54% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuß von ca. 80%.

3.1.4 Synthese der Zwischenstufe 123: Änderung der Synthesestrategie

Von dem reinen Enantiomeren ausgehend folgte gemäß der Syntheseplanung die Reduktion von **122** zum Alkohol **142** (Schema 29). Liegt eine α,β -ungesättigte Ketofunktion vor, so bieten sich grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Addition des H-Nucleophils: Entweder addiert der Hydridwasserstoff direkt an die Ketogruppe, so daß eine 1,2-Reduktion abläuft und ein Allylalkohol entsteht (vergl. **142b**), oder er addiert im Sinne einer 1,4-Reduktion an den β -Kohlenstoff. In diesem Fall wird nicht nur die Doppelbindung reduziert, sondern anschließend, je nach Menge des Reduktionsmittels, auch die Ketofunktion, so daß ein gesättigter Alkohol entsteht

(vergl. Schema 29). Bei α -trimethylsilylierten Enonen kommt es nach NaBH_4 -Reduktion der Doppelbindung zur Abspaltung der TMS-Gruppe und darauf zur Reduktion des Ketons. Häufig treten die beiden Reaktionspfade (1,2- und 1,4-Addition) in Konkurrenz und es ist notwendig, die Reaktionsparameter entsprechend zu optimieren.



Schema 29: Reduktion von **122** und nachfolgende Schützung; Bedingungen: a) NaBH_4 , MeOH, Rückfluß; b) MnO_2 , DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2h; c) Chlorameisensäureallylester, Pyridin, DMAP (10 mol%), DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12h.

In der Arbeit von J. Velcicky zeigte sich bereits, daß bei der Umsetzung von **122** mit NaBH_4 bei erhöhten Temperaturen der sterisch anspruchsvollere 1,4-Angriff bevorzugt war (Tabelle 2). Die Variation des Lösungsmittels zeigte lediglich bei Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel eine Verbesserung bzgl. des Verhältnisses **143** zu **142b**, allerdings auf Kosten einer erniedrigten Gesamtausbeute. Gemische aus DCM / EtOH, Dioxan / EtOH oder reines THF führten zu einer Bevorzugung der 1,2-Addition. Pyridin als Lösungsmittel, das nach Jackson *et al.*^[116] ausschließlich eine 1,4-Addition ergeben sollte, hatte die Zersetzung des Moleküls zur Folge. Die Verwendung von Diglyme, bzw. Diglyme in Gegenwart von Et_3N ^[116] führte zu keinem Umsatz (Tabelle 2).

Bedingungen	Verhältnis 143 : 142b (Ausbeute)
NaBH ₄ (4 Äq), MeOH, -20°C, 30 Min	1 : 2.4 (74%) ^[69]
NaBH ₄ (4 Äq), MeOH, RT, 20 Min	1.9 : 1 (90%) ^[69]
NaBH ₄ (4 Äq), MeOH, Rückfluß, 20 Min	3.4 : 1 (83%)
NaBH ₄ (4 Äq), EtOH, Rückfluß, 20 Min	5.3 : 1 (57%)
NaBH ₄ (4 Äq), DCM / EtOH (5 : 1), RT, 12h	1 : 3
NaBH ₄ (4 Äq), Dioxan / EtOH (2 : 1), RT, 12h	1 : 10
NaBH ₄ (4 Äq), THF, RT, 6h	100% 142b
NaBH ₄ (4 Äq), Pyridin, RT, 12h	Zersetzung
NaBH ₄ (4 Äq), diglyme, 80 - 150°C, 6h	keine Reaktion
NaBH ₄ (4 Äq), EtN ₃ (4 Äq), diglyme, 60 - 140°C 6h	keine Reaktion

Tabelle 2: Reduktion von **122** unter verschiedenen Bedingungen gemäß Schema 29.

Wie in Schema 29 dargestellt, wurde neben dem Alkohol **143** ausschließlich Allylalkohol **142b** isoliert. Betrachtet man die räumlichen Gegebenheiten (Abb. 3), so zeigt sich, daß die 1,4-Addition an **122** von der konvexen Seite aus bevorzugt sein sollte. Die anschließende Reduktion der Carbonylfunktion erfolgt ebenfalls ausschließlich von der konvexen Seite des Bicyclus.

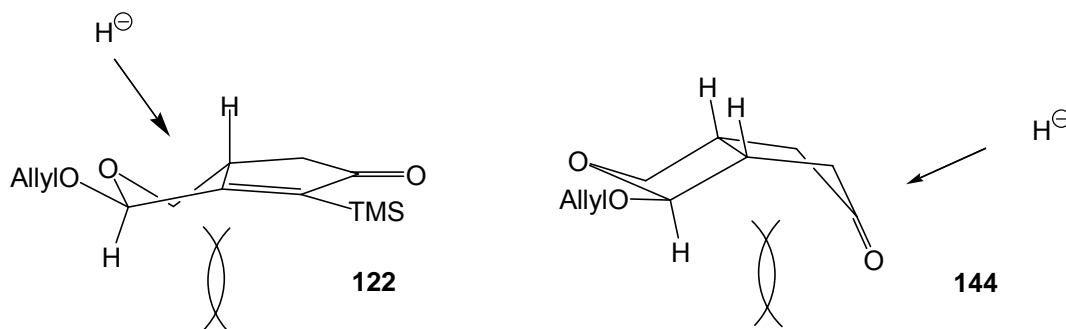
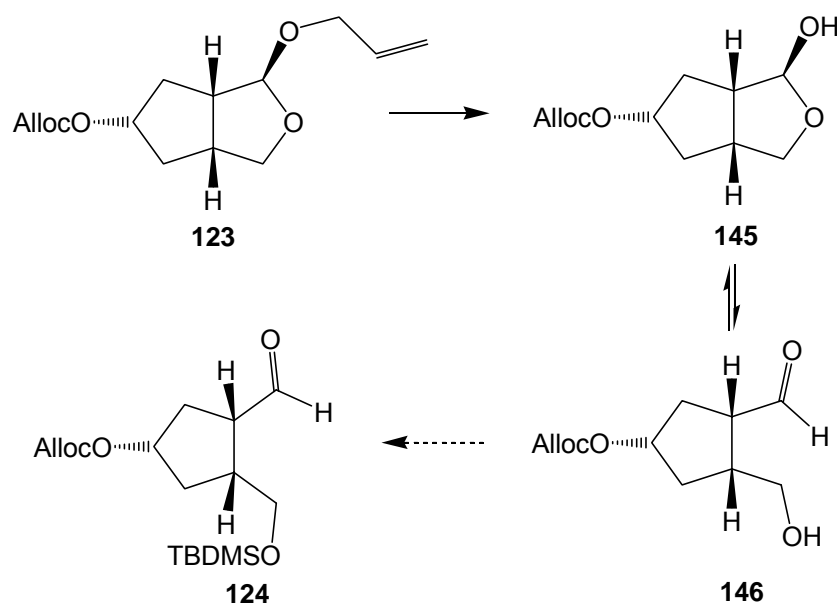


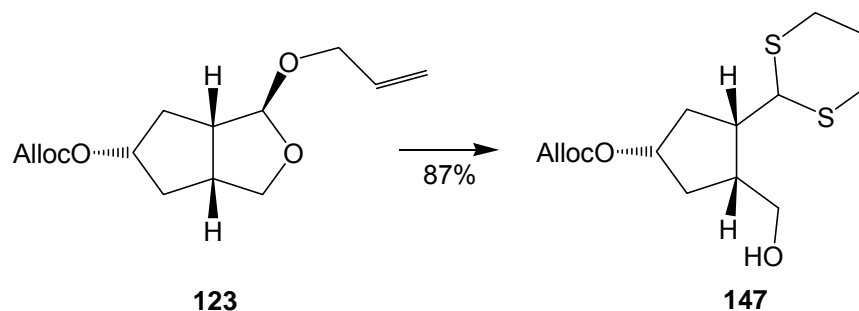
Abb. 3: Diastereoselektivität der Reduktion von **122**.

Der bei den Reduktionen von **122** als Nebenprodukt erhaltene Allylalkohol **142b** ließ sich mit MnO₂ in einer Ausbeute von 90% problemlos zu **122** reoxidieren und erneut dem Reduktionsprozess zuführen. Dies führte zu einer Steigerung der Gesamtausbeute an **143** auf 75%. Wie in der Synthesepanung (Kap. 2) vorgesehen, wurde der Alkohol **143** in das Allylcarbonat **123** überführt. Die Umsetzung von **143** mit Chlorameisensäureallylester in Gegenwart von zwei Äquivalenten Pyridin und 10 mol% DMAP ergab schließlich **123** in 92-99% Ausbeute (Schema 29).



Schema 30: Säure-katalysierte Acetalspaltung von **123**.

Im nächsten Schritt der Synthese sollte das Allylacetal (analog zu einem von J. Velcicky beschriebenen System) unter H^+ -Katalyse hydrolysiert und anschließend die primäre OH-Gruppe in einen TBDMS-Ether überführt werden. Während Versuche zur sauren Hydrolyse von **123** unter Verwendung von PPTS oder *p*-TosOH in Aceton erfolglos blieben, führten katalytische Mengen *p*-TosOH in THF / H_2O (1 : 1) zu einer schnellen Spaltung unter Erhalt von **145**. Alle Versuche, aus dem Gleichgewicht von Halbacetal **145** und γ -Hydroxyaldehyd **146** durch selektive Silylierung des Hydroxyaldehyds **146** zu dem Silylether **124** zu gelangen, blieben jedoch ohne Erfolg. Daraufhin unternommene NMR-Experimente zeigten bei Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel, daß das Gleichgewicht quasi zu 100% auf Seite des cyclischen Halbacetals **145** liegt. Als nächstes wurde versucht, das Allylacetal **123** durch Einsatz des nucleophileren Propan-1,3-dithiols zu spalten. Eine ähnliche Verfahrensweise wurde kürzlich von Wood *et al.* in der Synthese von CP-263,114 zur Spaltung eines cyclischen Acetals verwendet^[117,118]. Die Transformation von **123** in das 1,3-Dithian **147** unter Verwendung von $BF_3 \cdot Et_2O$ verlief glatt in guten Ausbeuten (Schema 31).



Schema 31: Spaltung von Allylacetal **123** unter Einführung einer 1,3-Dithianschutzgruppe;
 Bedingungen: 1,3-Propandithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, -78°C (2.5h) \rightarrow 0°C (2h).

Zusätzlich ermöglichte eine Kristallstrukturanalyse von **147** (Abb. 4) die Bestimmung der Konfiguration der Stereozentren an C-5, C-7 und C-9 und bestätigte auch die absolute Konfigurationszuordnung des durch kin. Racematspaltung gewonnenen Produktes (siehe Kap. 3.1.3).

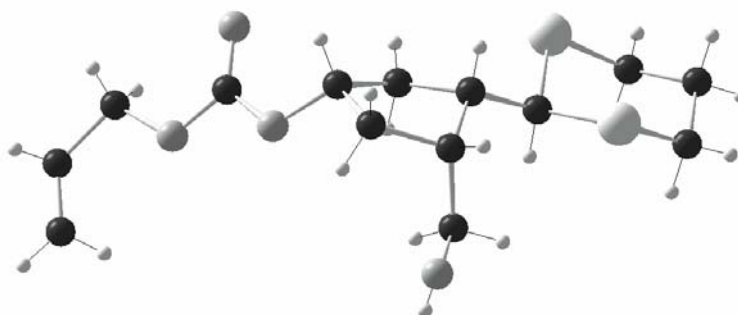
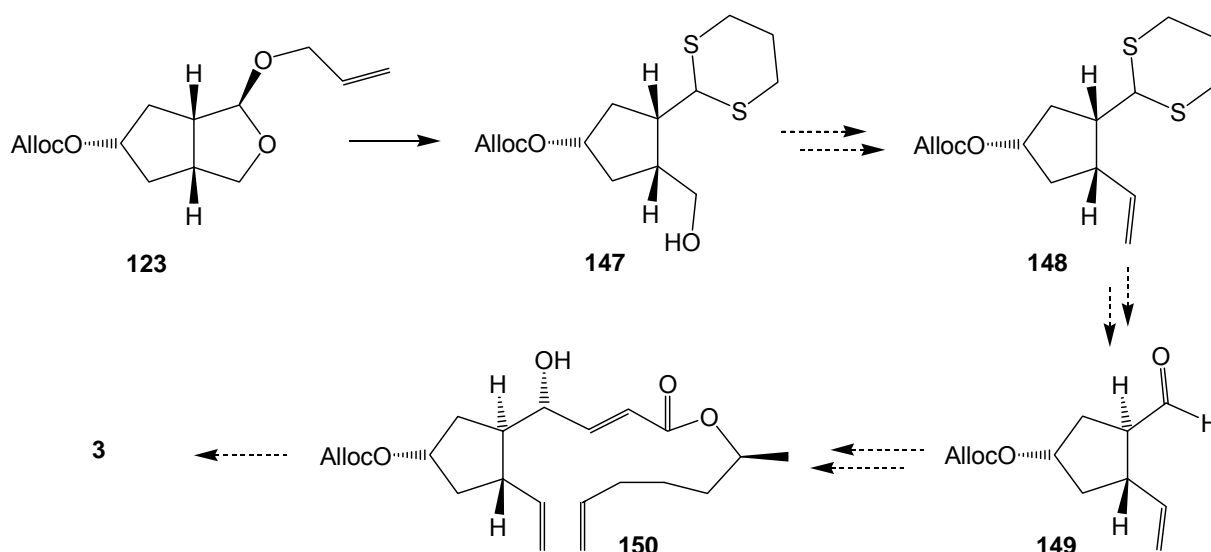


Abb. 4: Struktur von *ent*-**147** im Kristall.

Als Folge der Einführung der 1,3-Dithianeinheit war eine konzeptionelle Änderung der Synthesestrategie notwendig. Entgegen der ursprünglichen Planung, den Synthesebaustein II (**127**) im nächsten Schritt einzuführen (Kap. 2, Schema 23), sollte nun über eine Oxidations-Olefinierungs-Sequenz zunächst das terminale Alken (d.h. die für die Ringschlußmethatase benötigte Vinylgruppe, **148**) aufgebaut werden (Schema 32). Hieran würde im Anschluß die 1,3-Dithianschutzgruppe gespalten und die *trans*-Konfiguration des Cyclopentansbausteins (**149**) eingestellt werden. Gemäß Schema 23 ließe sich dann durch eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung unter Verwendung des Bausteins **127** die Verbindung **150** herstellen. Dies hätte den Vorteil, daß die Acetalspaltung mit dem Schutz des entstehenden Aldehydes einher

ginge und damit die Notwendigkeit der Schützung der primären OH-Funktion entfallen würde.

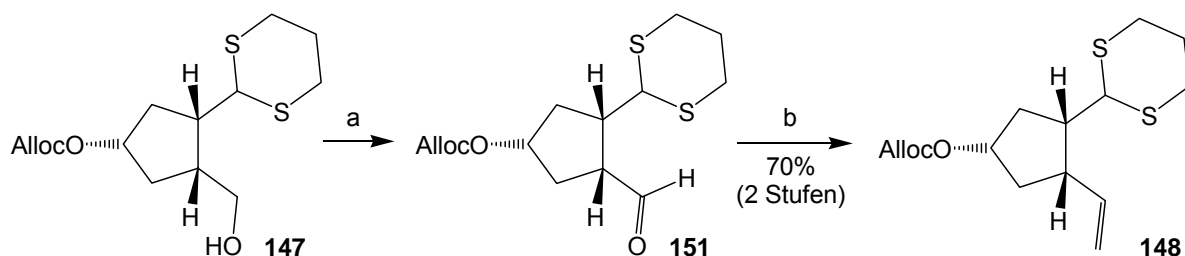


Schema 32: Modifiziertes Synthesekonzept unter Nutzung des Dithians **147** als Zwischenstufe.

3.1.5 Komplettierung des Cyclopentanbausteins **149**

Die Einführung des terminalen Alkens erfolgte gemäß

Schema 33. Nach Oxidation des Alkohols **147** zum Aldehyd **151** wurde die Methylengruppe durch Wittig-Olefinierung eingeführt. Probleme zeigten sich sehr schnell während der Oxidationsversuche zur Herstellung des Aldehyds **151**, denn dieser wies eine hohe Epimerisierungstendenz zum thermodynamisch stabileren *trans*-substituierten Al-dehyd *epi-151* auf.



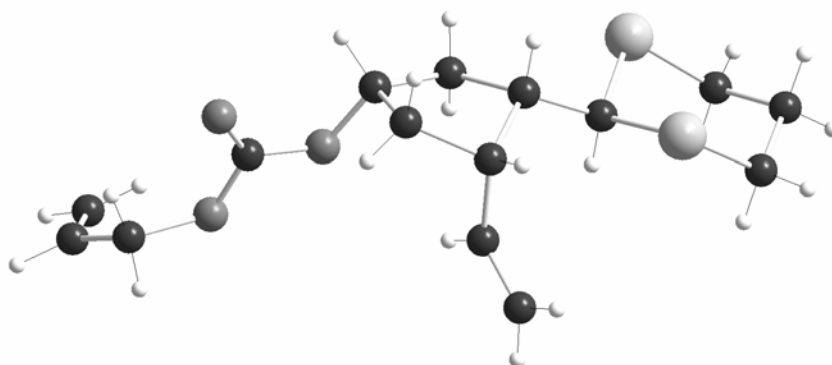
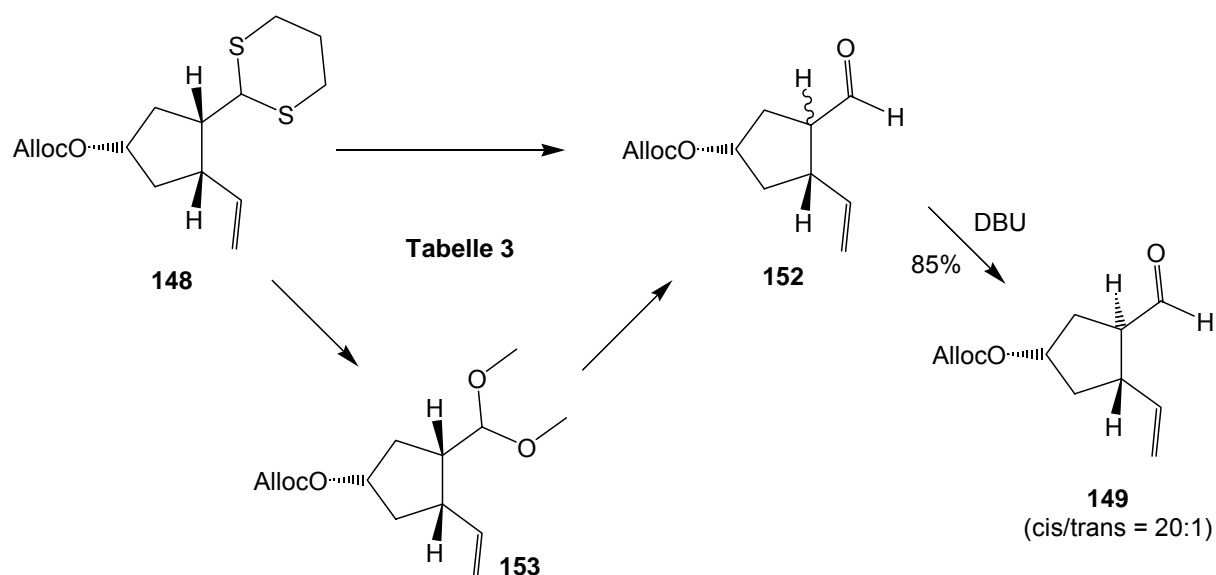
Schema 33: Einführung des terminalen Alkens; Bedingungen: a) Dess-Martin-Reagenz, DCM, RT, 1h; b) $\text{PPh}_3=\text{CH}_2$, THF, -78°C (30 Min) \rightarrow RT (1.5h).

Wie in Tabelle 3 dargestellt, führten Versuche zur Oxidation von **147** zu **151** unter Swern-Bedingungen^[119] zu Epimerisierungsraten von 10-50% und nur

moderaten Ausbeuten. Ähnliche Ergebnisse lieferten Chrom-vermittelte Oxidationen (PCC^[120], PDC^[121]), TPAP / NMO^[122] in DCM, bzw. IBX^[123]. Demgegenüber konnte unter Verwendung von DMSO / Ac₂O^[124,125], DMSO / SO₃*Pyridin^[126,127] und TPAP / NMO^[122] in CH₃CN die Epimerisierung unterdrückt werden, bei Ausbeuten von bis zu 60%. Bei Oxidationsversuchen unter TEMPO-Katalyse mit NaOCl als Co-Oxidans zeigte sich kein Umsatz^[128,129]. Das beste Ergebnis ließ sich durch Dess-Martin-Oxidation erzielen^[130,131]. Nach wässriger Aufarbeitung wurde in einer Ausbeute von etwa 90% **151** mit einem Epimerengehalt von 10% erhalten. Direkt weiterführende Olefinierung unter Wittig-Bedingungen ergab nach säulenchromatographischer Auftrennung des Epimerengemischs das Alken **146** in 70% Ausbeute über zwei Stufen^[132]. Die Struktur von **148** ließ sich durch Röntgenstrukturanalyse belegen (Abb. 5).

Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute
DMSO (4 Äq), (COCl) ₂ (1.1 Äq), Et ₃ N (4 Äq)	DCM, -78°C - RT (12h)	42% (50% Epim.)
DMSO (2.2 Äq), (COCl) ₂ (1.1 Äq), Et ₃ N (2.8 Äq)	DCM, -78°C - RT (3h)	46% (10% Epim.)
DMSO (2.2 Äq), (COCl) ₂ (1.1 Äq), Et ₃ N (1 Äq)	DCM, -78°C - RT (6h)	20% (10% Epim.)
DMSO, Ac ₂ O (20 Äq)	DMSO, RT (15h)	60%
DMSO, Ac ₂ O (5 Äq)	DMSO, RT (48h)	57%
DMSO, Ac ₂ O (20 Äq)	DMSO, 70°C (12h)	23%
SO ₃ *Pyridin (3 Äq), Et ₃ N (7 Äq)	DMSO, RT (1h)	70% (50% Epim.)
SO ₃ *Pyridin (3 Äq), Et ₃ N (3 Äq)	DMSO, RT (0.5h)	51%
DMSO (2 Äq), TFAA (1.5 Äq), Et ₃ N (2 Äq)	DCM, -78°C - RT (1h)	<20% (10% Epim.)
PCC (2 Äq)	DCM, 0°C - RT (2.5h)	60% (40% Epim.)
PDC (1.5 Äq)	DCM, RT (2.5h)	36% (15% Epim.)
TPAP (5mol%), NMO (1.5 Äq)	DCM / MeCN (9 : 1), RT (1h)	35% (60% Epim.)
TPAP (5mol%), NMO (1.5 Äq)	MeCN, RT (1.5h)	20%
TEMPO (1mol%), NaOCl (1.1 Äq)	Tol / EA 1 : 1, RT (6h)	kein Umsatz
Dess-Martin Periodinan (1.3 Äq)	DCM, RT (2h), SiO ₂	<10%
Dess-Martin Periodinan (1.4 Äq)	DCM, RT (1h), wässrige Aufarbeitung	~90% (10% Epim.)
IBX (1.5 Äq)	DMSO (4h)	75% (40% Epim.)

Tabelle 3: Oxidationsbedingungen zur Synthese von Aldehyd **151** (der Epimerengehalt wurde über Integralverhältnisse im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt).

Abb. 5: Röntgenstruktur von **148**.Schema 34: Überführung von **148** in **149** durch Dithianspaltung und Epimerisierung.

Zur Komplettierung des Cyclopentanbausteins **149** fehlte schließlich nur noch die Hydrolyse der 1,3-Dithianeinheit von **148**, gefolgt von der Epimerisierung des Stereozentrums an C-5 (Schema 34). Anfängliche Spaltungsversuche in Gegenwart von Quecksilbersalzen (mit HgClO_4 ^[133] und $\text{HgCl}_2 / \text{HgO}$ ^[134]), bzw. die Verwendung von $\text{AgNO}_3 / \text{NCS}$ ^[135] produzierten nur unbefriedigende Ergebnisse (Tabelle 4). Bessere Ausbeuten ergab die Hydrolyse nach Methylierung mit MeI, eine von Murai verwendete Methode auf dem Weg zur Synthese von Azadirachtin^[136]. Als nächstes wurde eine Methode aus Jones Totalsynthese von FK-506 getestet^[137,138]. Anstatt auf direktem Wege direkt den Aldehyd in wässrigem CH_3CN mit $\text{AgNO}_3 / \text{NCS}$ zu generieren, fing er die kationische Zwischenstufe in MeOH als Methylacetat ab. Anschließende saure Hydrolyse in Aceton führte zum gewünschten Produkt. Mit

Erfolg konnte diese Methodik auch im Falle von **148** angewendet werden, so daß nach Optimierung der Aldehyd **149** in 67% Ausbeute erhalten wurde. Zu einer weiteren Verbesserung führte schließlich Storcks Methode^[139], d.h. der oxidativen Hydrolyse unter Verwendung von [1,1-Bis-(trifluoracetoxy)-iod]-benzol in Methanol.

Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute
Hg(ClO ₄) (2.2 Äq)	THF, 2h	< 10%
HgCl ₂ (2.2 Äq), HgO (1.1 Äq)	aq MeCN, Rückfluß, 24h	35%
AgNO ₃ (4.5 Äq), NCS (4 Äq)	aq MeCN, 10 Min	23%
Mel (10 Äq), CaCO ₃ (3 Äq)	MeCN / H ₂ O 4 : 1, 60°C, 24h	54%
[1,1-Bis-(trifluoracetoxy)-iod]-benzol (1.5 Äq)	aq. MeCN, 30 Min	37%
1. AgNO ₃ (6 Äq), NCS (5 Äq), 2,6-Lutidin (10 Äq) 2. PPTS (1 Äq)	1. MeOH / THF 1 : 1, 15 Min 2. Aceton, Rückfluß, 24h	58%
1. AgNO ₃ (6 Äq), NCS (5 Äq), 2,6-Lutidin (10 Äq) 2. Amberlist 15 (2 Gewichts-Äq)	1. MeOH / THF 1 : 1, 15 Min 2. Aceton, RT, 24h	67%
1. [1,1-Bis-(trifluoracetoxy)-iod]-benzol (1.5 Äq) 2. Amberlist 15	1. MeOH 2. Aceton, RT, 24h	81%

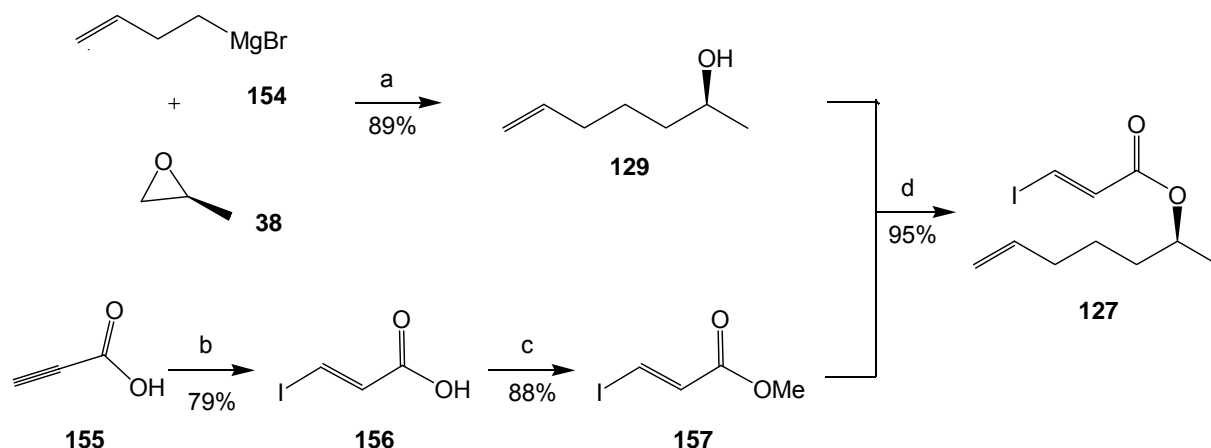
Tabelle 4: Bedingungen zur Spaltung von 1,3-Dithian **148**.

Die Spaltung des erhaltenen Methylacetals **153** verlief in Gegenwart von Amberlist 15 in Aceton quantitativ. Epimerisierung an C-5 unter DBU-Katalyse ergab letztendlich den enantio- und diastereomeren *trans*-Cyclopentanbaustein **149** in 85% Ausbeute und einem Verhältnis cis : trans von 20 : 1 (Schema 34).

3.2 Synthese des *E*-3-Iodacrylsäureesters **127** (Synthesebaustein II)

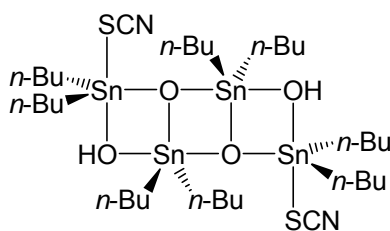
Die Synthese des *E*-3-Iodacrylsäureesters **127** erfolgte gemäß Schema 35 in vier Stufen. Analog der Gais'schen Vorgehensweise wurde das Stereozentrum an C-15 über den kommerziell erhältlichen chiralen C₃-Baustein *S*-Propenoxid (**38**) eingeführt. Kupfer-vermittelte Addition von **154** an das chirale Epoxid **38** lieferte 6-Hepten-2-ol (**129**) in 89% Ausbeute^[70].

Die Synthese des α,β -ungesättigten Esters **127** erfolgte in drei Stufen ausgehend von Propiolsäure. Zunächst entstand durch *anti*-Addition von HI an das Alkin Z-3-Iodacrylsäure als Intermediat. Isomerisierung unter den von Takeuchi beschriebenen Bedingungen in refluxierendem Benzol unter HI Katalyse ergab die gewünschte E-3-Iodacrylsäure (**156**) in 79% Ausbeute^[140].



Schema 35: Synthese des Acrylsäurebausteins **127**; Bedingungen: a) CuCN (5 mol%), -78°C -RT, 12h, 89%; b) 55% HI, H_2O , 50°C , 17h; 55% HI (5 mol%), Benzol, 80°C , 5h, 79%; c) MeOH, konz. H_2SO_4 (5 mol%), Rückfluß, 4h, 88%; d) $\text{SCN}(\text{Bu})_2\text{SnOSn}(\text{Bu})_2\text{OH}$ (10 mol%), Toluol, Rückfluß, 48h, 95%.

Wie unter anderem in Schreibers Brefeldin C-Synthese beschrieben, ist eine direkte Veresterung der Säure **156** mit einem Alkohol nicht trivial^[66]. Versuche zur Umsetzung von **156** mit dem Alkohol **129** in Gegenwart gängiger Kupplungsreagenzien wie DCC oder EDC blieben erfolglos. Als Alternative wurde der Umweg via Umesterung nach Otera gewählt^[141]. Hierbei werden die Methylester der jeweiligen Säuren unter neutralen Bedingungen in Gegenwart eines großen Überschusses Alkohol sowie katalytischen Mengen des Distannoxan-Katalysators **158** (Abb. 6) zum gewünschten Ester umgesetzt, wobei im Falle chiraler Alkohole keine Racemisierung auftritt. Nach Umwandlung der Säure **156** in den Methylester **157** (durch saure Veresterung in Methanol) wurde der enantiomerenreine Baustein **127** nach der Otera-Vorschrift in guten Ausbeuten erhalten (Schema 35).



158

Abb. 6: Otera's Distannoxan Katalysator **158**.

Tabelle 5 fasst die Optimierungsversuche hinsichtlich der eingesetzten Alkohol-Äquivalente zusammen. Entgegen den von Otera beschriebenen Bedingungen reichten bereits fünf Äquivalente **129**, um einen nahezu quantitativen Umsatz zu erzielen.

Bedingungen	Ausbeute
10 Äq Alk., Toluol, Rückfluß, 48h	95%
5 Äq Alk., Toluol, Rückfluß, 48h	95%
2 Äq Alk., Toluol, Rückfluß, 48h	52%

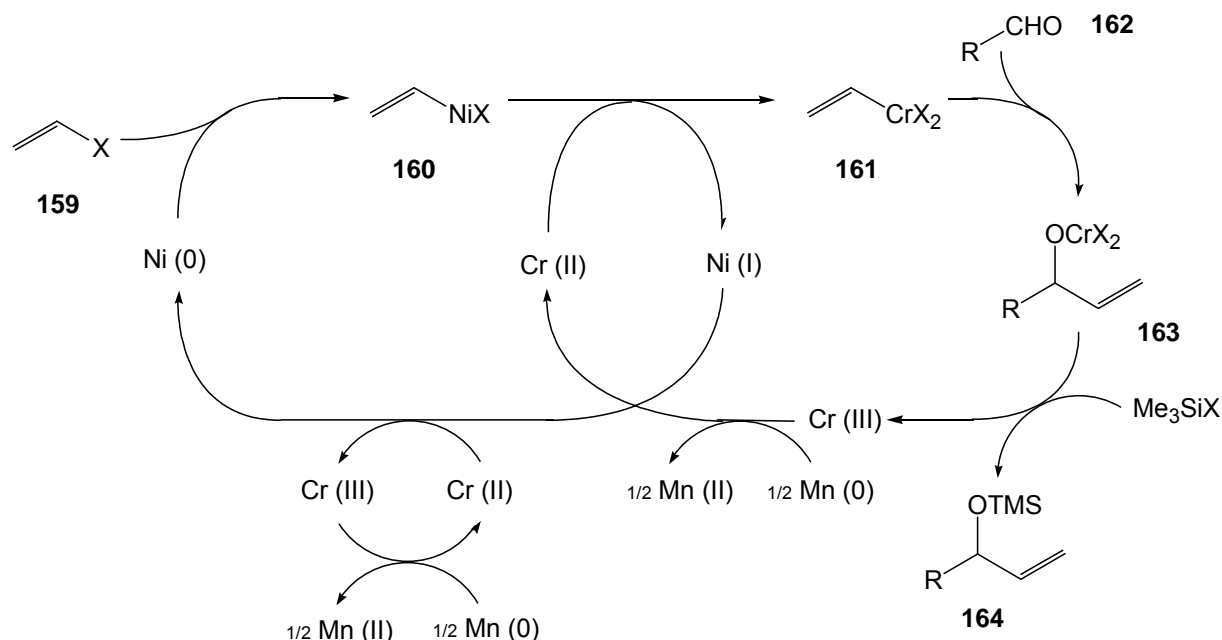
Tabelle 5: Optimierung der Veresterung von **157** mit **129** in Gegenwart von 10 mol% des Katalysators **158**.

3.3 Komplettierung der Synthese von Brefeldin A (3)

3.3.1 Verknüpfung der Synthesebausteine **149** und **127** durch Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung

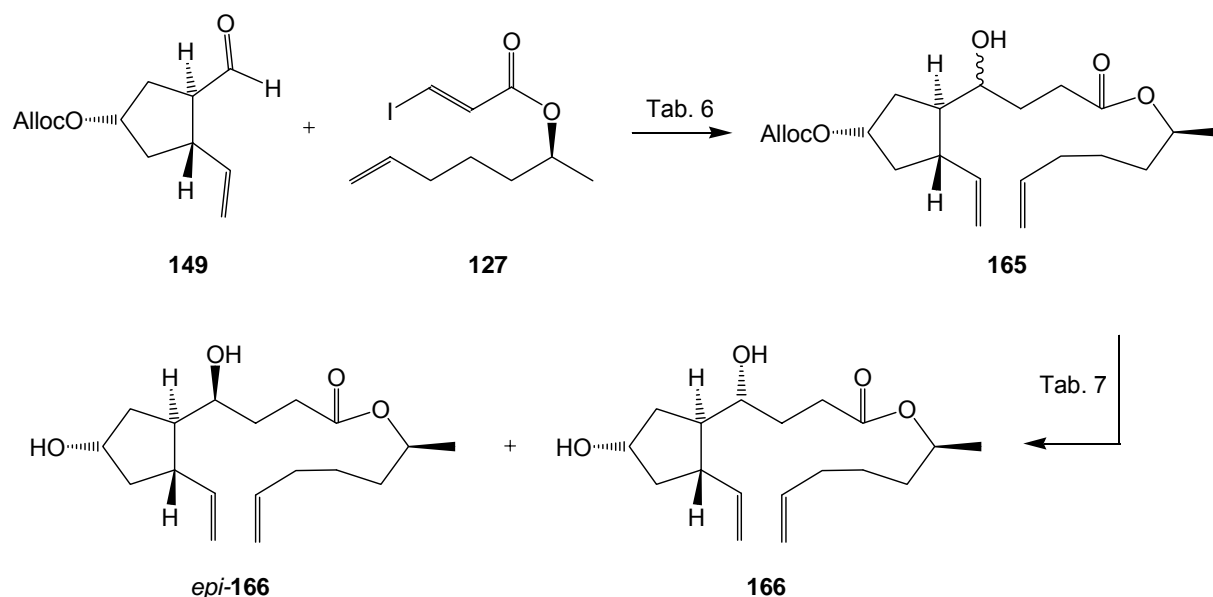
Wie anfangs (siehe Kap. 2) erwähnt, wurde als C-C - Knüpfungsreaktion eine Cr(II)-vermittelte Kupplung nach Nozaki-Hiyama-Kishi in Erwägung gezogen^[67,142-145]. Sie ermöglicht unter milden Bedingungen die Addition des β -Iod-Acrylesters **127** an den Aldehyd **149** unter Erhalt der Z-Konfiguration. Diese erstmals 1977 von Hiyama und Nozaki *et al.*^[142] publizierte Methode basiert auf der Insertion von Cr(II)-Salzen in eine Kohlenstoff-Halogenid-Bindung, wodurch ein schwach nucleophiles Chrom-organyl entsteht, das selektiv mit Aldehyden reagiert. Nach einer neueren Vorschrift

von Fürstner kann diese Reaktion auch katalytisch durchgeführt werden, wobei Mangan als stöchiometrisches Reduktionsmittel dient und nur katalytische Mengen an Chrom- und Nickel-Salzen benötigt werden^[146].



Schema 36: Mechanismus der Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung.

Der Mechanismus der katalytischen Variante ist in Schema 36 dargestellt^[147]. Zunächst wird das Ni(II)-Salz (das als Co-Katalysator benötigt wird, um die Bildung des Chromorganyls **161** zu beschleunigen) über einen zweifachen Single Electron Transfer (SET) zu Ni(0) reduziert und insertiert in die C-X-Bindung des Vinylidiods **159**. Im anschließenden Transmetallierungsschritt wird das Chromorganyl **161** unter gleichzeitiger Reduktion von Ni(II) zu einer Ni(I)-Spezies generiert. Nun erfolgt die eigentliche Addition an den Aldehyd **162**. In der stöchiometrischen Variante der Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung wird an diesem Punkt die Reaktion wässrig aufgearbeitet, während in der katalytischen Variante das Chromalkoxid **163** mittels TMSCl abgefangen wird. Die freigesetzte Cr(III)-Spezies wird durch Mn(0) wieder zu Cr(II) reduziert. In einem separaten SET-Prozeß wird die Ni(I)-Spezies zu Ni(0) reduziert. In Gegenwart chiraler Liganden können derartige Reaktionen sogar enantioselektiv durchgeführt werden, in manchen Fällen (mit bereits chiralen Substraten) lassen sich so auch die Diastereoselektivitäten beeinflussen^[147-153].



Schema 37: Verknüpfung der Synthesebausteine **149** und **127**.

Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute
127 (3.5 Äq), CrCl ₂ (2.5 Äq), NiCl ₂ (1mol%)	DMSO, 12h, RT	57%
127 (2.5 Äq), CrCl ₂ (2.5 Äq), NiCl ₂ (1mol%)	THF, 12h, RT	69% (166 / epi-166, 1 : 1.2)
127 (2 Äq), CrCl ₃ (10mol%), Mn (10 Äq), TMSCl (2.5 Äq)	THF, 16h, RT	kein Umsatz
127 (1.5 Äq), CrCl ₃ (10mol%), Mn (3 Äq), TMSCl (1.5 Äq), Et ₃ N (20mol%), <i>rac.</i> DIANAN (10mol%)	THF, 16h, RT	kein Umsatz
127 (1.5 Äq), CrCl ₂ (10mol%), NiCl ₂ (2mol%), Mn (3 Äq), TMSCl (1.5 Äq), Et ₃ N (20mol%), <i>rac.</i> DIANAN (10mol%)	THF, 16h, RT	kein Umsatz
127 (2 Äq), CrCl ₂ (15mol%), NiCl ₂ (5mol%), Mn (2 Äq), TMSCl (2.5 Äq)	DME / DMF (3.5 : 1), 50°C, 12h	kein Umsatz

Tabelle 6: Versuche zur Optimierung der Nozaki-Hiyama-Kishi Kupplung.

Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurde zunächst versucht, unter stöchiometrischen Bedingungen **127** mit **149** zu verknüpfen. THF erwies sich dabei als Lösungsmittel der Wahl und es wurden Ausbeuten von knapp 70% erzielt. Versuche, die Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung unter katalytischen Bedingungen durchzuführen, schlugen fehl. Weder Fürstners Bedingungen^[146] in einem Lösungsmittelgemisch aus DME / DMF (3.5 : 1) bei 50°C noch Berkessels Variation^[151,153] in THF unter Verwendung seines DIANAN-Liganden führten zum Erfolg.

Da eine Trennung der Diastereomere auf der Stufe von **166** und **epi-166** nicht gelang, nahm man zunächst die Abspaltung der Allyloxycarbonylgruppe unter

Palladium-Katalyse vor. Die unter verschiedenen Bedingungen erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Während Cvetovischs Methode^[154] (Eintrag 1) nur sehr bescheidene Ausbeuten lieferte, ergab Bernards Methodik^[155] unter Verwendung des Katalysatorsystems $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{dppe}$ sowie Et_2NH als Nucleophil das entschützte Produkt **166** in einer Ausbeute von 82%. Eine quantitative Ausbeute erzielte man nach der Vorschrift von Noyori (*n*-BuNH₂, HCOOH, und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)^[156]. Anschließend erfolgte die einfache chromatographische Auftrennung des Diastereomergemisches mittels rotierender DC.

Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute
NaBH_4 (2.5 Äq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5mol%)	MeOH, 1h, RT	22%
Et_2NH (3 Äq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5mol%), dppe (5mol%)	THF, 12h, RT	82%
<i>n</i> -BuNH ₂ (2 Äq), HCOOH (2 Äq), PPh_3 (20mol%), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5mol%)	THF, 1h, RT	66%
<i>n</i> -BuNH ₂ (1.2 Äq), HCOOH (1.2 Äq), PPh_3 (20mol%), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5mol%)	THF, 1h, RT	quantitativ

Tabelle 7: Versuche zur Spaltung der Alloc-Schutzgruppe (**165** → **166**).

3.3.2 Bestimmung der Stereochemie an C-4

Nachdem die beiden Diastereomere **166** und *epi*-**166** chromatographisch getrennt worden waren, stellte sich die Frage nach der Konfigurationszuordnung des Stereozentrums an C-4. Zunächst wurde versucht, leicht zu kristallisierende Derivate herzustellen. Allerdings zeigte der Di-2,4-dinitrobenzoesäurester von **166** keinerlei Kristallisationstendenzen. Versuche, die freien OH-Gruppen nach gängigen Methoden zu tosylieren, schlugen fehl.

Die darauf verwendete Methode zur Bestimmung der Stereochemie durch NMR-Spektroskopie beruht auf einer neuen Entwicklung von Riguera *et al.*^[157]. Sie hat den Vorteil gegenüber den herkömmlichen NMR-spektroskopischen Methoden, wie z.B. einer Analyse nach Mosher-Ester^[158,159], daß nur ein Enantiomer des jeweiligen Alkohols und der chiralen Säure (als Hilfsreagenz) benötigt wird.

Zunächst erfolgt die Veresterung der chiralen Hydroxygruppe mit enantiomerenreiner α -Methoxyphenylessigsäure (MPA). Daraufhin wird ein ¹H-NMR-

Spektrum in d^3 -MeCN aufgenommen und nach Zugabe von $Ba(ClO_4)_2$ (so daß eine gesättigte Ba^{2+} -Lösung entsteht) ein erneutes 1H -NMR Spektrum aufgenommen. Die Zugabe von Ba^{2+} führt zu einer Komplexierung des Esters (**167**) gemäß Abb. 7, wodurch dieser ein starres Rückrat erhält und somit die Substituenten am α' -C Atom in der stabilsten Konformation entweder ekliptisch zur α -Phenylgruppe oder zum α -Wasserstoff stehen. Vergleicht man beide 1H -NMR Spektren, so sollten die Protonen, die in der Nähe zur Phenylgruppe stehen und eine gewisse räumliche Nähe zu dieser aufweisen, eine Abschirmung durch das diamagnetische Feld der Phenylgruppe erfahren. Demgegenüber sollten die Protonen am Substituenten auf der Seite des α -H-Atoms durch die Komplexierung des Ba^{2+} eine Entschirmung erfahren, d.h. sie werden Tieffeld verschoben (vergl. Abb. 7).

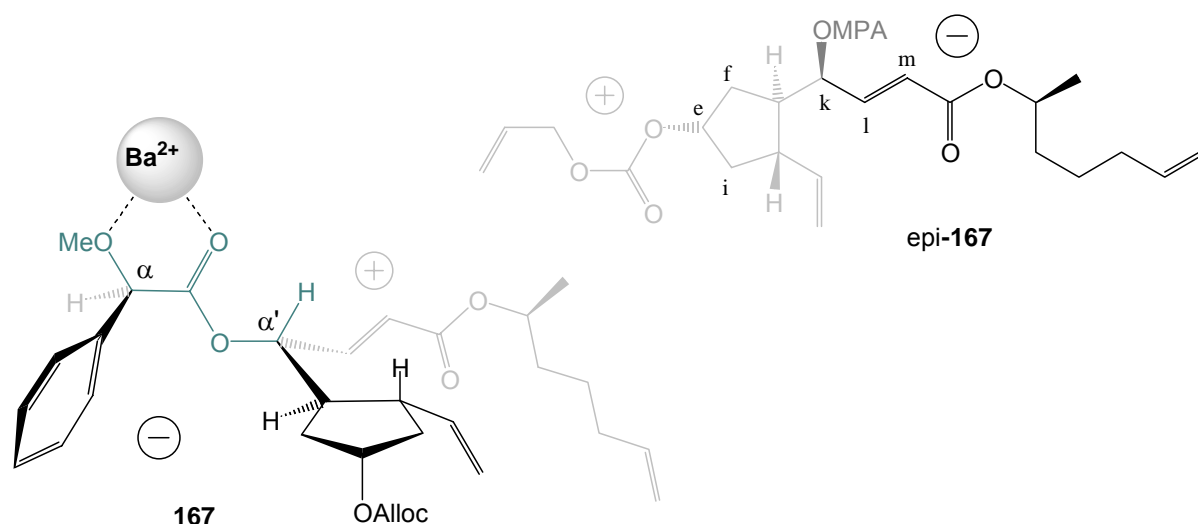
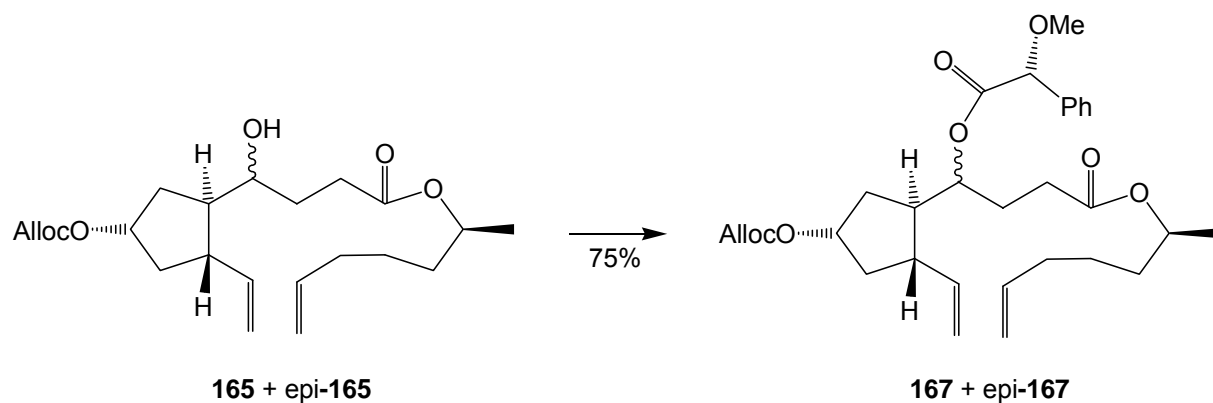


Abb. 7: Komplexierung von **167** durch Ba^{2+} und dadurch erwartete Verschiebungsbereiche.

Die Synthese der entsprechenden (*R*)-MPA-Ester gelang ausgehend von Epimerengemisch **165** unter Verwendung von EDC als Kupplungsreagenz in einer Gesamtausbeute von 75%, wobei die Trennung anschließend durch rotierende DC gelang (**167** : *epi*-**167** ~ 1 : 1.2).



Schema 38: Synthese des (*R*)- α -Methoxyphenylestigsäureesters von **167** und *epi*-**167**; Bedingungen: (*R*)-MPA, EDC, DMAP (10mol%), DCM, 0°C → RT, 12h.

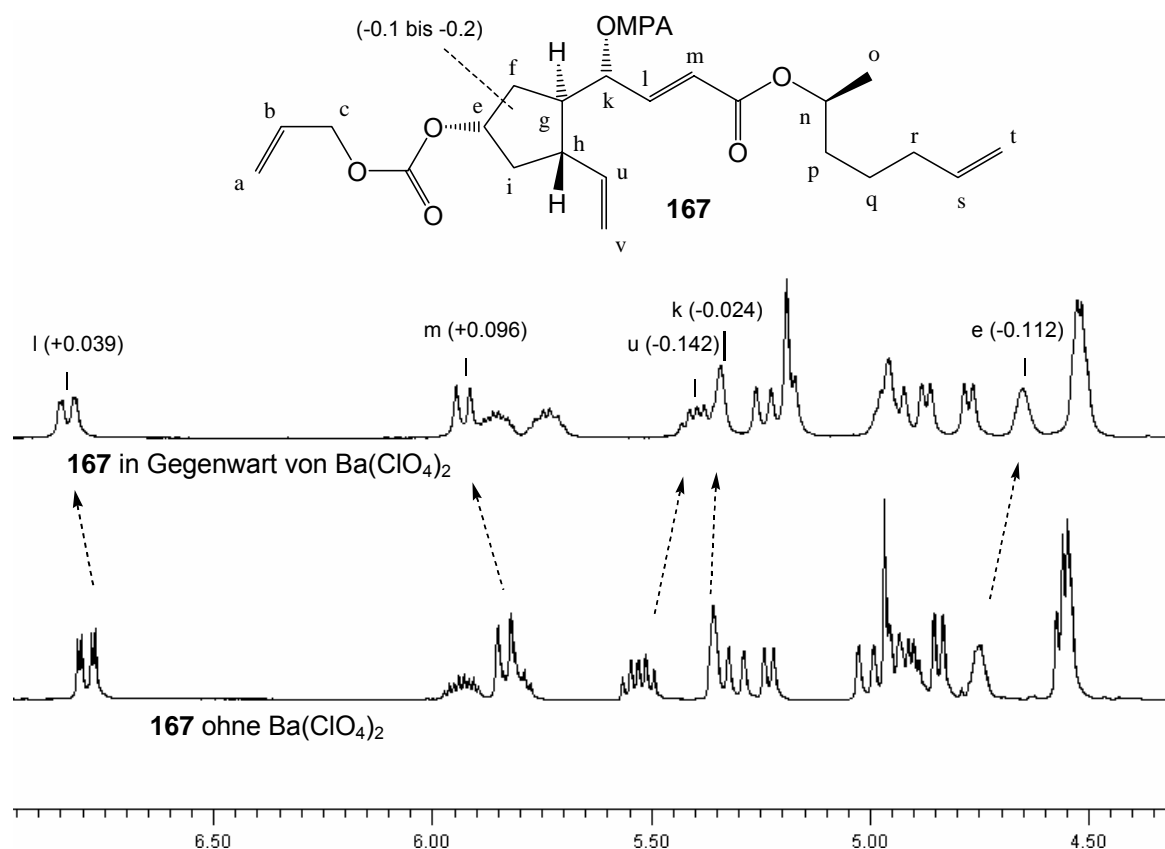


Abb. 8: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von **167** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration nach Riguera (Verschiebungen in ppm).

Das Ergebnis der NMR-Analytik des in geringerer Ausbeute isolierten Esters **167** ist in Abb. 8 dargestellt. Betrachtet man zunächst die Verschiebungen der Protonen in der räumlichen Umgebung von C-4, so zeigt sich, daß die H-Atome des α,β -ungesättigten Esters, H_m und H_n, eine Tieffeldverschiebung von 0.04 bzw. 0.1 ppm aufweisen. Demgegenüber zeigen die Protonen am Cyclopentanring H_e, H_g und

H_u eine Verschiebung in Richtung höheren Feldes. Vergleicht man nun die beobachteten Verschiebungen mit den gemäß Abb. 7 zu erwartenden, so weist dies eindeutig auf die in Abb. 7 bzw. Abb. 8 dargestellte Stereostruktur von **167** hin.

Als Kontrollexperiment wurde als nächstes der Ester *epi*-**167** NMR-spektroskopisch untersucht. Die Verschiebungen der Protonen in näherer räumlicher Umgebung von C-4 sind in Tabelle 8 dargestellt. Während H_m eine starke Hochfeldverschiebung erfährt (-0.39 ppm), zeigen H_e , $H_{i/i'}$ und $H_{f/f'}$ Verschiebungen zu tieferen Frequenzen und belegen damit die absolute Konfiguration an C-4 von *epi*-**167** (Abb. 7). Nach Riguera *et al.*^[157] können in Gegenwart weiterer funktioneller Gruppen Unregelmäßigkeiten bei den Verschiebungen beobachtet werden. Ursache hierfür ist vermutlich die Ausbildung konkurrierender Ba^{2+} -Komplexe (vergl. H_l).

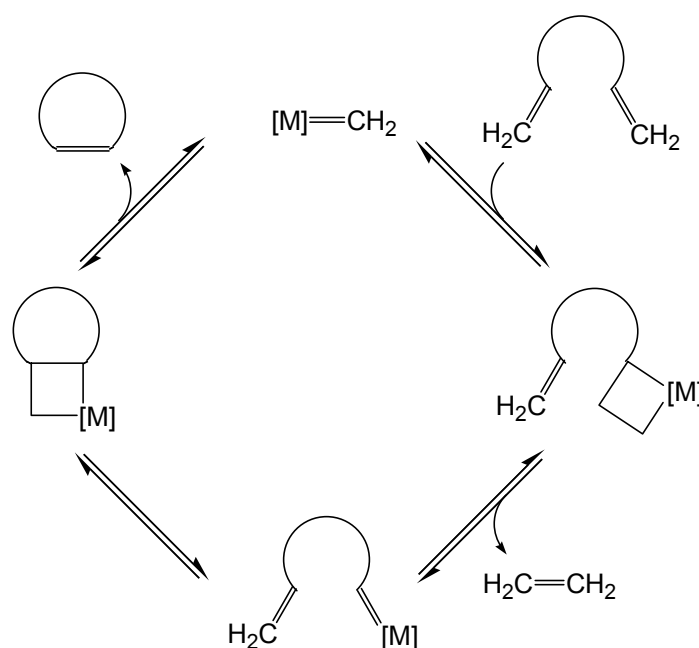
Proton	Differenz (ppm)	Proton	Differenz (ppm)
l	+ 0.034	e	+ 0.004
m	- 0.388	i / i'	- 0.037 / + 0.011
k	+ 0.044	f / f'	+ 0.02 / + 0.013

Tabelle 8: 1H -Verschiebungen von *epi*-**167** nach Komplexierung durch Ba^{2+} .

3.3.3 Ringschluß via Olefinmetathese

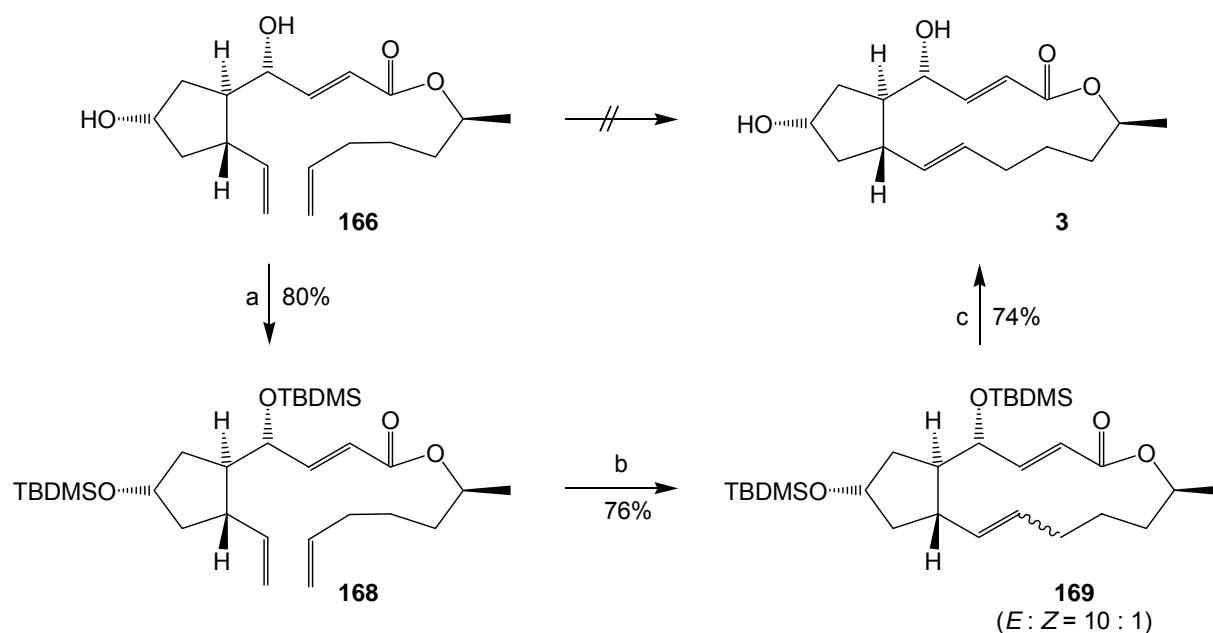
Zur Komplettierung der Synthese von Brefeldin A (**3**) fehlte schließlich nur noch der Ringschluß. Entsprechend der Synthesekonzeption war hierfür eine Ringschlußmetathese (RCM) vorgesehen. Die Olefinmetathese erfreut sich unter anderem in der Synthese komplexer Moleküle in den letzten 10 Jahren zunehmender Beliebtheit, da sie eine hohe Kompatibilität gegenüber funktionellen Gruppen besitzt^[70,160-164]. Der allgemein akzeptierte Ablauf von Metathesereaktionen (Chauvin-Mechanismus) basiert aus einer Abfolge von [2+2]-Cycloadditions-, bzw. Cycloreversionsschritten, wobei Metallcarben- und Metallacyclobutan-Zwischenstufen durchlaufen werden (Schema 39)^[165]. Alle Schritte sind prinzipiell reversibel, wodurch eine dem thermodynamischen Gleichgewicht entsprechende Zusammensetzung des Reaktionsgemisches entsteht. Im Fall der Ringschlußmetathese wird dieses Gleichgewicht entropisch in Richtung des Produktes getrieben, denn aus einem Substratmolekül entstehen 2 Produktmoleküle. Die *E* / *Z*-Selektivität der RCM lässt sich generell nicht vorhersagen. Häufig wird jedoch in der Synthese mittlerer bis

großer Ringe ein *E*/*Z*-Gemisch beobachtet, i. A. mit Bevorzugung des thermodynamisch günstigeren Produktes (meist *E*)^[166].



Schema 39: Mechanismus der Ringschlußmetathese nach Chauvin.

In den Totalsynthesen der Harzglycoside Woodrosin I^[167] oder Tricolorin A^[168], bzw. in der Synthese von (-)-Salicylihalamid^[169] vollzogen Fürstner *et al.* in Gegenwart ungeschützter OH-Gruppen den Ringschluß unter Verwendung des Grubbs II-Katalysators (**113**), bzw. eines Indenylidenruthenium-Derivats des Grubbs I-Katalysators^[170]. Aufgrund dieser erfolgreichen Beispiele wurde anfänglich versucht, den Ringschluß, wie in Schema 40 dargestellt, in Gegenwart der ungeschützten Hydroxyfunktion (d.h. mit dem Substrat **166**) zu vollziehen.



Schema 40: Komplettierung der Brefeldin A (**3**) Synthese: Ringschluß via Olefinmetathese; Bedingungen: a) TBDMSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, 1h, RT; b) **113** (5 mol%), 4.5h Rückfluß, DCM; c) TBAF, THF, 12h.

Leider konnte ausgehend von **166** weder unter Verwendung von **113**, noch des kürzlich von Blechert publizierten Katalysators **171**^[171] (Abb. 9) der gewünschte Ringschluß zu **3** realisiert werden. (Letzteren zeichnet eine dem „grünen Katalysator“ **170** ähnliche Aktivität und Stabilität aus, und er ist leicht aus *o*-Vanilin und **113** zugänglich).

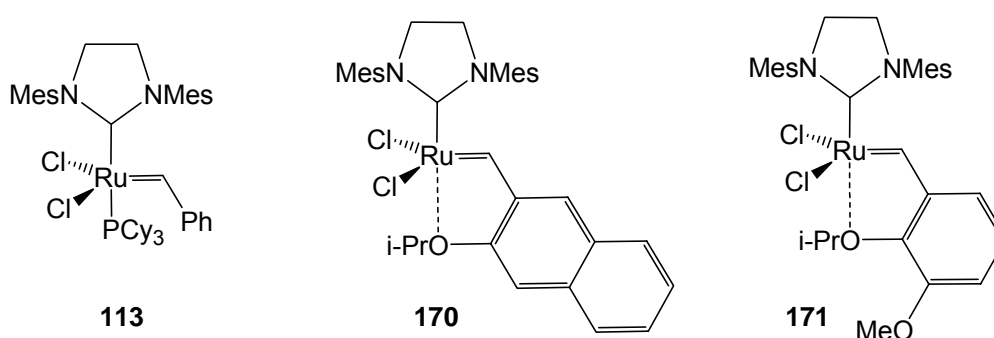


Abb. 9: Ruthenium Präkatalysatoren: Grubbs II **113**, grüner Kat. **170**, Kat. nach Blechert *et al.* **171**.

Entsprechend wurden, wie in Schema 40 dargestellt, zuerst die freien Alkoholfunktionen von **166** als TBS-Ether geschützt. Die gängigen Vorschriften zur Konvertierung einer OH-Gruppe in einen TBS-Ether unter Verwendung von TBSCl und Imidazol oder Pyridin führten nicht zum gewünschten Silylierungsprodukt^[172].

Während die Verwendung von TBSCl und Pyridin nur einfach silyliertes **166** ergab, führte die Verwendung von Imidazol als Base zu einem Gemisch aus 1-fach und 2-fach silyliertem **166**. Eine erfolgreiche Umsetzung zum bis-TBS-geschützten Diol **168** konnte jedoch mit TBSOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin in 80% Ausbeute erzielt werden^[172]. Im Anschluß wurde nun die Ringschlußmetathese mit Grubbs II (**113**) als Katalysator in refluxierendem DCM durchgeführt. Während das natürliche Diastereomer **168** in einer Ausbeute von 76% und einem *E/Z*-Verhältnis von 10 : 1 erhalten wurde, ergab der Ringschluß des C-4-Epimeren *epi*-**168** das gewünschte Produkt in 64% Ausbeute mit einem *E/Z*-Verhältnis von 4 : 1 (das *E/Z*-Verhältnis wurde über Integralverhältnisse im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt). Spaltung der Schutzgruppen mittels TBAF ergab schließlich (+)-Brefeldin A (**3**) in einer Ausbeute von 74% und einer Gesamtausbeute von 0.7% über 18 Stufen ausgehend von Propargylalkohol **120**. Damit konnte auch die auf der Stufe der seco-Verbindung **165** getroffene Konfigurationszuordnung (durch einen Vergleich mit den Literaturdaten^[58]) endgültig abgesichert werden. Das zu geringen Anteilen entstandene 11-*Z*-Isomer wurde durch Chromatographie auf Kieselgel abgetrennt und nicht isoliert.

Teil B

Stereospezifische Transformationen an Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexen

4 Cyclobutadientricarbonyleisen-Komplexe

4.1 Allgemein

Die Chemie des Cyclobutadiens hat bis heute über ein Jahrhundert hinweg viele Theoretiker und Praktiker beschäftigt, denn nach Hückels Konzept der (Anti-)Aromatizität stellt Cyclobutadien den kleinsten denkbaren Antiaromaten dar.

1870 weckte Cyclobutadien („Diacetylen“) das Interesse Kekulé^[173], während er versuchte aus aliphatischen Verbindungen Benzolderivate zu synthetisieren. Rund 30 Jahre später veröffentlichten Willstätter und Schmädel^[174] ihren erfolglosen Versuch der direkten Synthese von Cyclobutadien. Mit ihrer 1956 veröffentlichten, theoretischen Arbeit zur möglichen Existenz von Übergangsmetall-Cyclobutadien-Komplexen stimulierten Longuet-Higgins und Orgel^[175] die Welt der Synthetiker entscheidend. Sie behaupteten, daß die beiden einfach besetzten, nichtbindenden Orbitale des Cyclobutadiens mit Metall-d-Orbitalen bei geeigneter Symmetrie überlappen würden und somit eine Stabilisierung des Cyclobutadien-Liganden erzielt würde. 1959 gelang es schließlich zwei Gruppen unabhängig voneinander, Metall-Cyclobutadien-Komplexe zu synthetisieren. Hübel *et al.*^[176,177] publizierten das tetraphenylsubstituierte Derivat **172**, während Criegee und Schröder^[178] den Nickelkomplex **173** veröffentlichten (Abb. 10). Es dauerte noch weitere sechs Jahre bis Pettit *et al.* 1965 einen Komplex vorstellten, der einen unsubstituierten Cyclobutadien-Liganden trug^[179]. Hierbei handelte es sich um Tricarbonyl-(η^4 -1,3-cyclobutadien)-eisen(0) (**174**). Damit gaben sie bis heute eines der bedeutendsten Beispiele zur Stabilisierung instabiler Moleküle durch Metall-Komplexierung^[180-182].

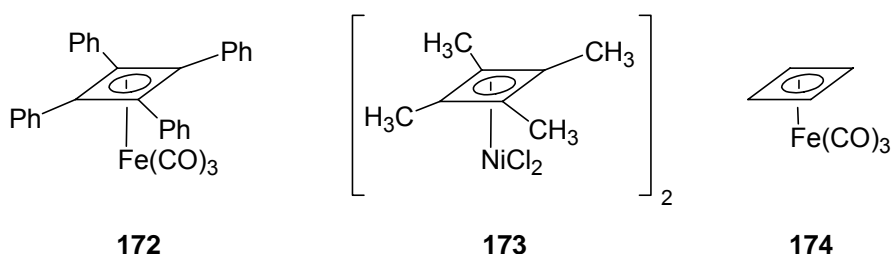


Abb. 10: Strukturen von: Tricarbonyl-[(η^4 -1,2,3,4-tetraphenyl)-1,3-cyclobutadien]-eisen(0) (**172**), μ,μ -Dichloro-bis-[(η^4 -1,2,3,4-tetramethyl)-1,3-cyclobutadien]-chloro-nickel(II) (**173**) und Tricarbonyl-(η^4 -1,3-cyclobutadien)-eisen(0) (**174**).

4.2 Struktur und Bindungsverhältnisse

Die Struktur von **174** wurde über Elektronenbeugungs-Experimente (Abb. 10) ermittelt und ist in der Gas-Phase wie auch im festen Zustand identisch^[180]. Während freies Cyclobutadien aufgrund spektroskopischer Befunde rechteckig gebaut zu sein scheint, was auf seine nicht vorhandene Aromatizität hinweist, besitzt der η^4 -Cyclobutadien-Ligand in Übergangsmetallkomplexen eine eindeutig quadratische Struktur. In dieser quadratischen Geometrie sollte Cyclobutadien zwei ungepaarte Elektronen aufweisen, die sich in den beiden entarteten Molekülorbitalen ψ^2 und ψ^3 befinden (Abb. 11). Durch Überlappung der beiden einfach besetzten, entarteten MO's mit symmetriegleichen, einfach besetzten Metallorbitalen des Eisens kommt es formal zur Ausbildung von zwei kovalenten Bindungen. Dadurch läßt sich der Diamagnetismus des Komplexes **174** erklären^[183].

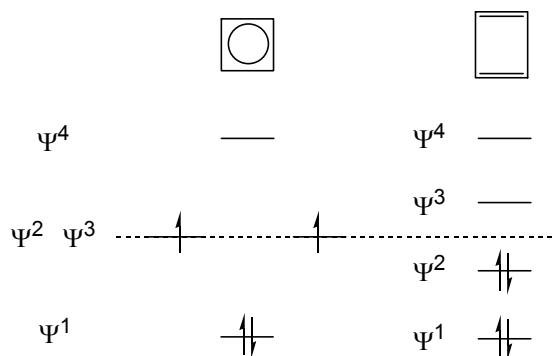
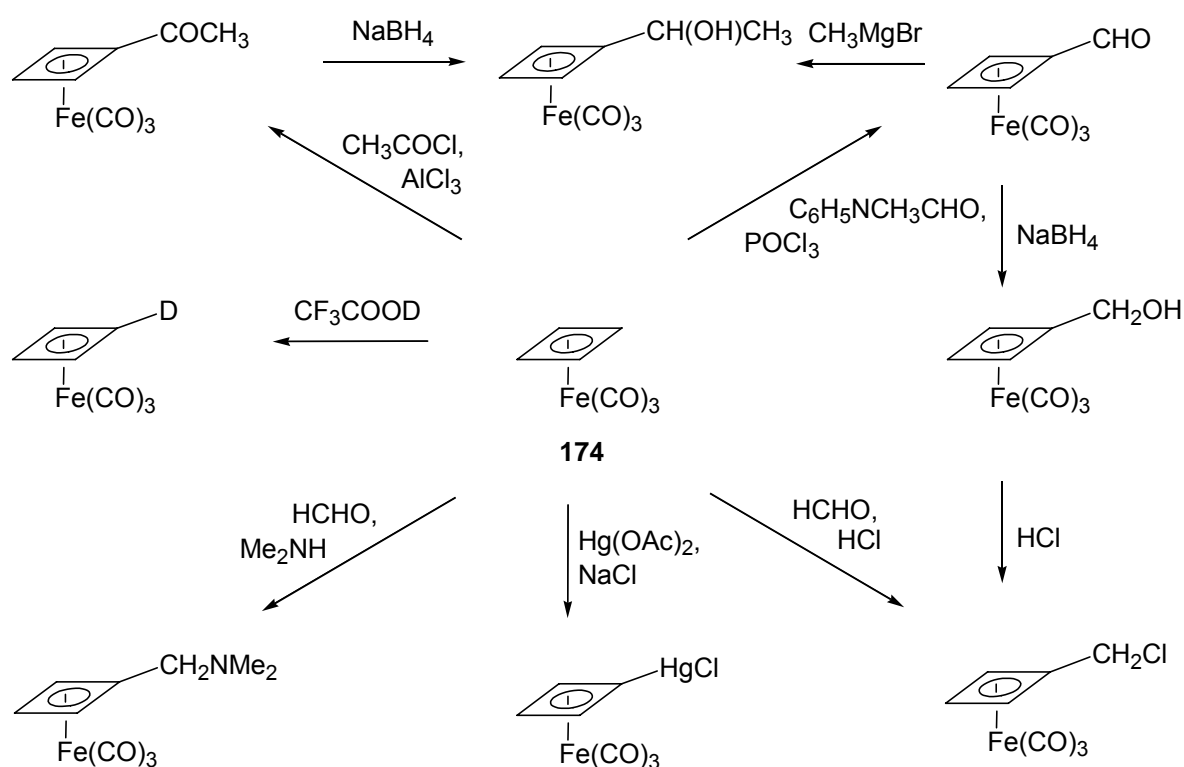


Abb. 11: Hückel-Energiediagramme von quadratischem und rechteckigem Cyclobutadien.

Die Frage, ob der $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Tripod frei rotiert oder nicht, konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings deuten unterschiedliche Untersuchungsmethoden daraufhin, daß eine freie Rotation als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist^[182].

4.3 Chemische Reaktivität von η^4 -Cyclobutadientricarbonyleisen-Komplexen

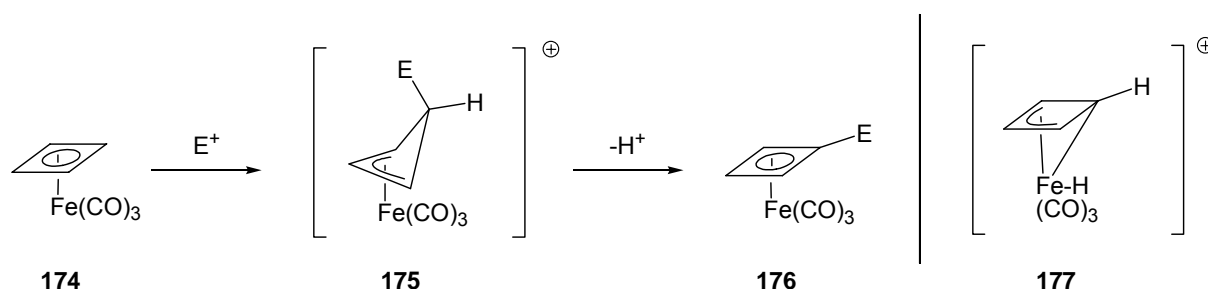
In der Regel sind Cyclobutadien-Eisen-Komplexe orange bis gelbe Feststoffe, die, sobald sie einmal synthetisiert sind, sich als relativ stabil erweisen. Sie lassen sich ohne weiteres auf Kieselgel chromatographieren, bzw. weisen in Gegenwart von Sonnenlicht und Luftsauerstoff nur geringe Zersetzungstendenzen auf. Lediglich in Gegenwart starker Oxidationsmittel, welche das Zentralatom oxidieren, setzt sofortige Zersetzung ein. Letztere werden zur Freisetzung des Cyclobutadien-Liganden eingesetzt (vor allem CAN und Fe^{3+}), der im Anschluß meist im Sinne von [2+2]- oder [4+2]-Cycloadditionen abreagiert^[181].



Schema 41: Elektrophile Substitutionen an **174** und weitere Transformationen.

Pettit *et al.* entdeckten relativ schnell, daß die Reaktivität des Cyclobutadien-Liganden der des Ferrocens sehr ähnlich ist. So geht der Komplex **174** zahlreiche elektrophile Substitutionen ein, wie z.B. Friedel-Crafts-Acylierungen oder Vilsmeier-Haack-Formylierungen (Schema 41)^[184]. Nachdem einfache Schlüsselfunktionalitäten eingeführt worden waren, ließen sich diese ohne größere Probleme durch weitere

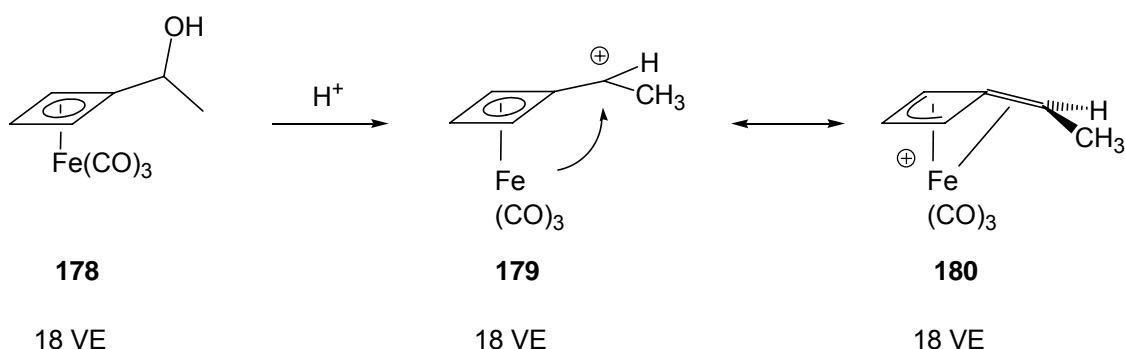
Standard-Transformationen umsetzen^[181]. Als Mechanismus der elektrophilen Substitution wird der in Schema 42 dargestellte vermutet. Während Adams Anzeichen für eine *exo*-Addition fand, wurden Carbokationen der Art **175** nie isoliert^[185]. Olah demgegenüber entdeckte bei NMR-Untersuchungen des Protonierungsproduktes **177** in $\text{FSO}_3\text{H} / \text{SO}_2$ bei -78°C Hinweise auf eine σ - π -Bindung, wie sie **177** aufweist^[186]. Dies bedeutet allerdings nicht, daß ein Kation vom Typ **175** unter kinetisch kontrollierten Bedingungen durchlaufen wird^[182].



Schema 42: Mechanismus der elektrophilen Addition an **174**.

4.3.1 Seitengruppen-Aktivierung

Der Einfluß des $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Fragments auf Reaktionen funktionalisierter Eisen-cyclobutadien-Komplexe ist bis heute wenig untersucht. Pettit beobachtete 1971, daß 1-Chloromethylcyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Derivate in wäßrigem Aceton um den Faktor 10^3 schneller hydrolysieren als entsprechende Chromarenderivate und um den Faktor 10^8 schneller als Benzylchlorid. Als Erklärung hierfür vermutete er, ähnlich wie bei Ferrocenderivaten oder Chromaren-Komplexen, besonders stabilisierte Carbokationen als Zwischenstufen, die sich schließlich auch als das Komplex-Antimonsalz $([(\text{C}_4\text{H}_3\text{CH}_2)\text{Fe}(\text{CO})_3]^+[\text{SbCl}_6]^-)$ isolieren und röntgenographisch untersuchen ließen^[187,188]. Aus späteren NMR-spektroskopischen Untersuchungen an **178** in konz. H_2SO_4 folgerten schließlich Pettit^[188] als auch Seyferth *et al.*^[189], daß das Carbokation besser durch die Struktur **180** (anstatt durch **179**) repräsentiert wird (Schema 43). Dies hätte zur Folge, daß nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus ablaufende Reaktionen von **178** über planar-chirale η^5 -Spezies des Typs **180** verlaufen.



Schema 43: Hydrolyse von **178** und mögliche mesomere Grenzstrukturen des Carbokations.

4.4 Synthese von η^4 -Cyclobutadientricarbonyleisen-Komplexen

Zur Herstellung von η^4 -Cyclobutadien-Eisentricarbonyl-Komplexen bieten sich grundsätzlich vier verschiedene Methoden an^[190]:

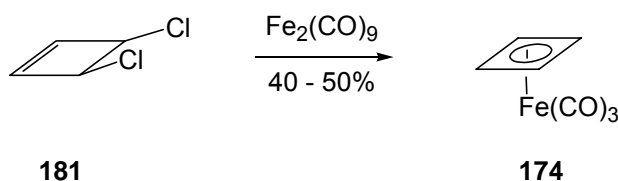
1. Synthese aus Halogen-cyclobutenen und ähnlichen Verbindungen
2. Synthese aus Photopyranderivaten (3-Oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.0]hex-5-en)
3. Synthese aus Alkinen
4. Synthese via Ligandenaustausch aus anderen η^4 -Cyclobutadien-Komplexen

Von diesen haben sich unter den Synthetikern nur die beiden Erstgenannten durchgesetzt und werden ausführlicher in den beiden folgenden Kapiteln beschrieben.

4.4.1 Synthese aus Halogen-cyclobuten-Vorstufen

Die klassische Herstellung von Cyclobutadien-Eisen-Komplexen, wie sie auch Pettit 1965 veröffentlichte^[179], geht von einer Dihalogen-cyclobuten-Vorstufe der Art **181** aus (Schema 44). In Gegenwart von Fe₂(CO)₉ wird in diesen thermisch getriebenen Reaktionen durch eine Eliminierungsreaktion Cyclobutadien generiert. Es ist nicht klar, ob Cyclobutadien als kurzlebige Zwischenstufe auftritt oder ob die Cyclobutene bereits vor der Eliminierung als Metall-Alken-Komplexe gebunden werden. Alternativ zu Fe₂(CO)₉ lässt sich das Natriumsalz (Na₂Fe(CO)₄) verwenden,

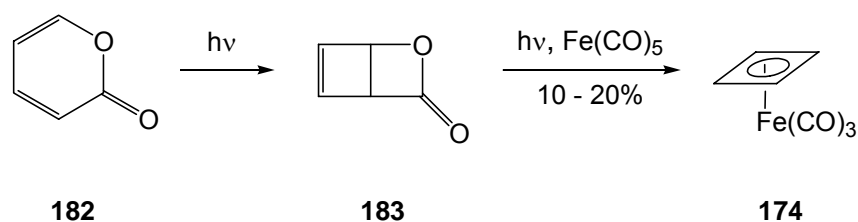
was im Falle von substituierten Cyclobutadienen zu verbesserten Ausbeuten führen kann^[191].



Schema 44: Synthese von Tricarbonyl-(η^4 -1,3-Cyclobutadien)-eisen(0) (**174**) nach Pettit.

4.4.2 Synthese aus Photopyranderivaten

Obwohl (η^4 -1,3-Cyclobutadien)-eisen-(0)-Komplexe unter Langzeitbelichtung zerfallen, reicht ihre Stabilität aus, sie mit Hilfe photochemischer Umsetzungen aufzubauen. Entweder werden dabei direkt Cyclobutadiene erzeugt, oder es werden entsprechend reaktive Vorstufen mit geeigneten Metall-Verbindungen abgefangen. Ausgangspunkt vieler photochemischer Umsetzungen ist das 3-Oxo-2-oxa-bicyclo-[2.2.0]-hex-5-en (**183**), das sich gemäß Schema 45 in Gegenwart von $\text{Fe}(\text{CO})_5$ unter CO_2 -Abspaltung zum gewünschten Produkt **174** umsetzt. Als Nebenprodukte fallen die Komplexe des 2H-Pyrans an. Die Ausbeuten liegen je nach Substitutionsmuster bei 10-20%^[192-194].

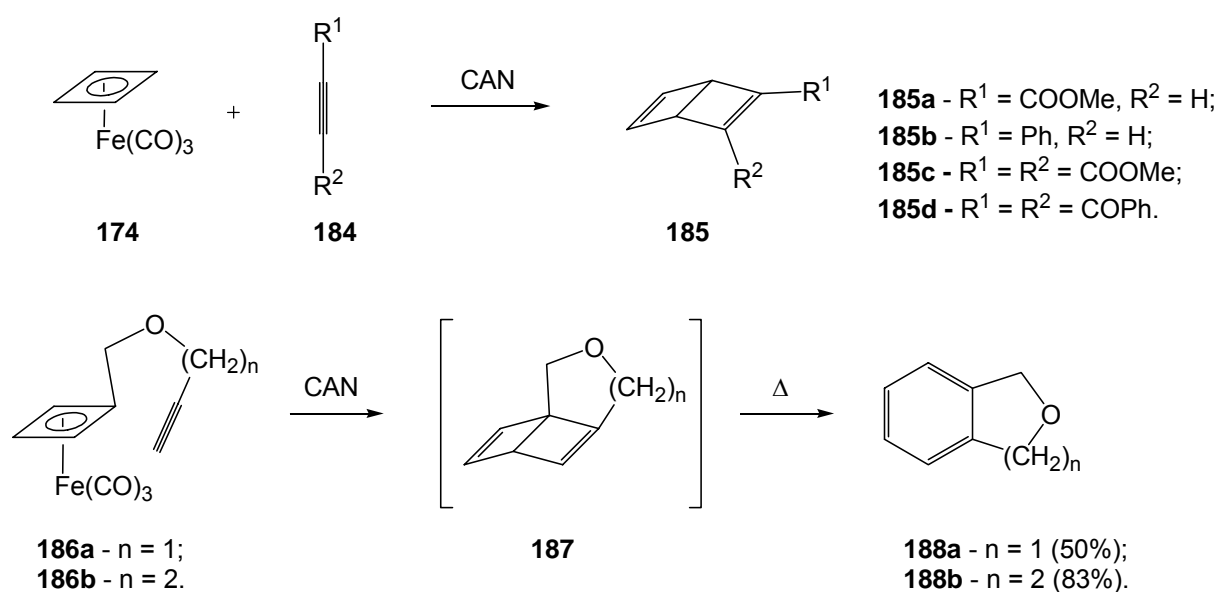


Schema 45: Synthese von **174** aus dem Photopyran **183**.

4.5 Anwendungen von Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexen in der Organischen Synthese

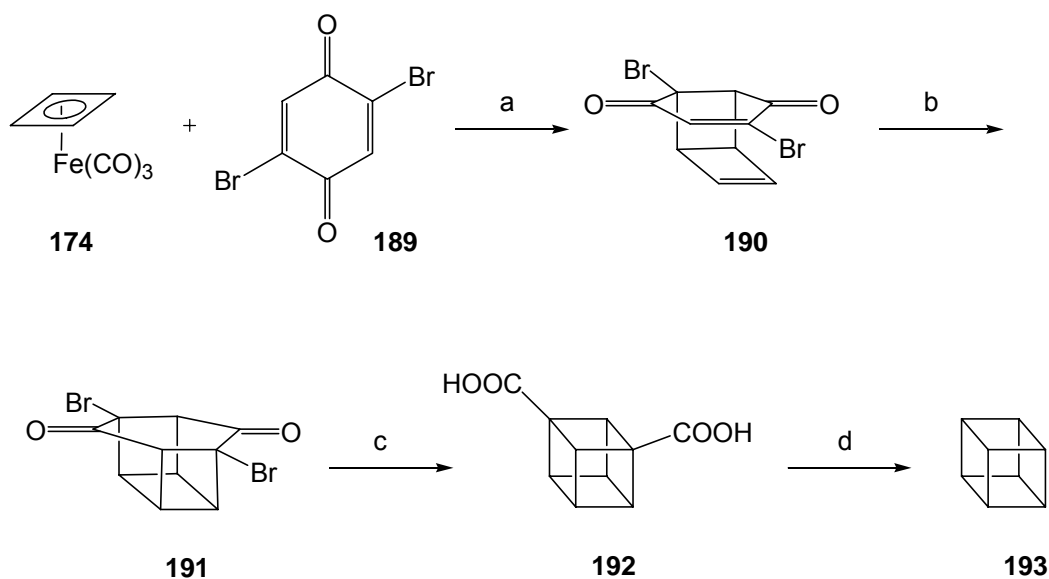
In der Synthese bieten sich Cyclobutadien-Komplexe als einfach zugängliche, besonders wertvolle Vorstufen für freie Cyclobutadienderivate an. Durch oxidative Dekomplexierung, zumeist durch Cer(IV)ammoniumnitrat^[181,195,196] (CAN, als weitere Dekomplexierungs-Reagenzien wurden unter anderem FeCl₃^[197], Pb(OAc)₄^[198,199], Br₂^[200], I₂^[200] und HCl / THF^[201] verwendet), generiert man *in situ* freies Cyclobutadien, das anschließend in Gegenwart von Olefinen, Acetylenen und 1,3-Dienen in [2+2]-, bzw. [4+2]-Cycloadditionen zu den entsprechenden Bicyclen abreagiert.

Die Umsetzung in Gegenwart von Acetylenen ermöglicht einen einfachen Zugang zu den Derivaten des Dewar-Benzols. Wie aus Schema 46 ersichtlich wird, wurden sowohl inter-, als auch intramolekulare Varianten entwickelt^[195,196,202-207].

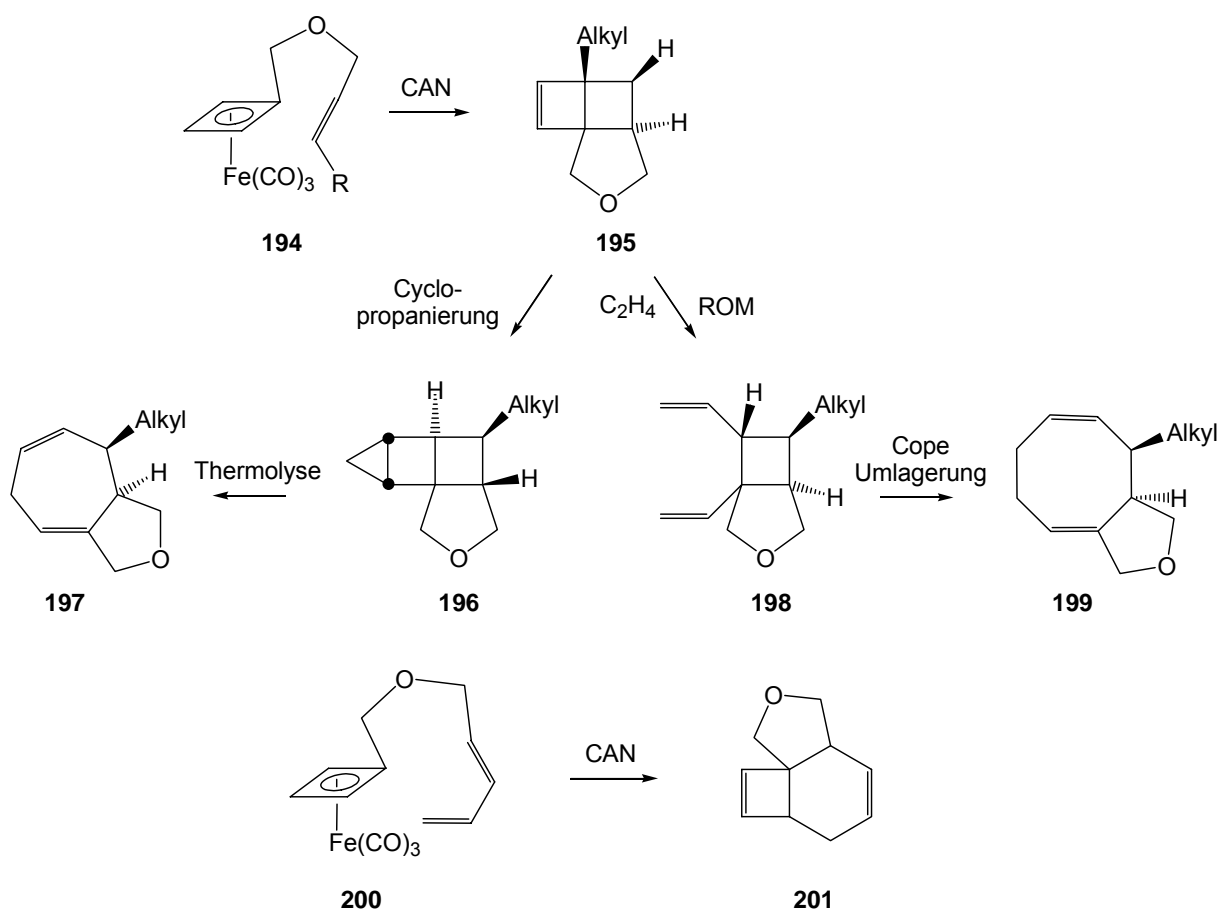


Schema 46: Synthese von Dewar-Benzol-Derivaten.

Das synthetische Potential der Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexe untermauerten Pettit und Mitarbeiter durch ihre Synthese von Cuban-1,4-dicarbonsäure (**192**, Schema 47)^[199,208]. Hierbei spielte die [2+2]-Cycloaddition von **174** mit Dibrombenzochinon **189** eine Schlüsselrolle zum Aufbau der Cubanvorstufe **191**.

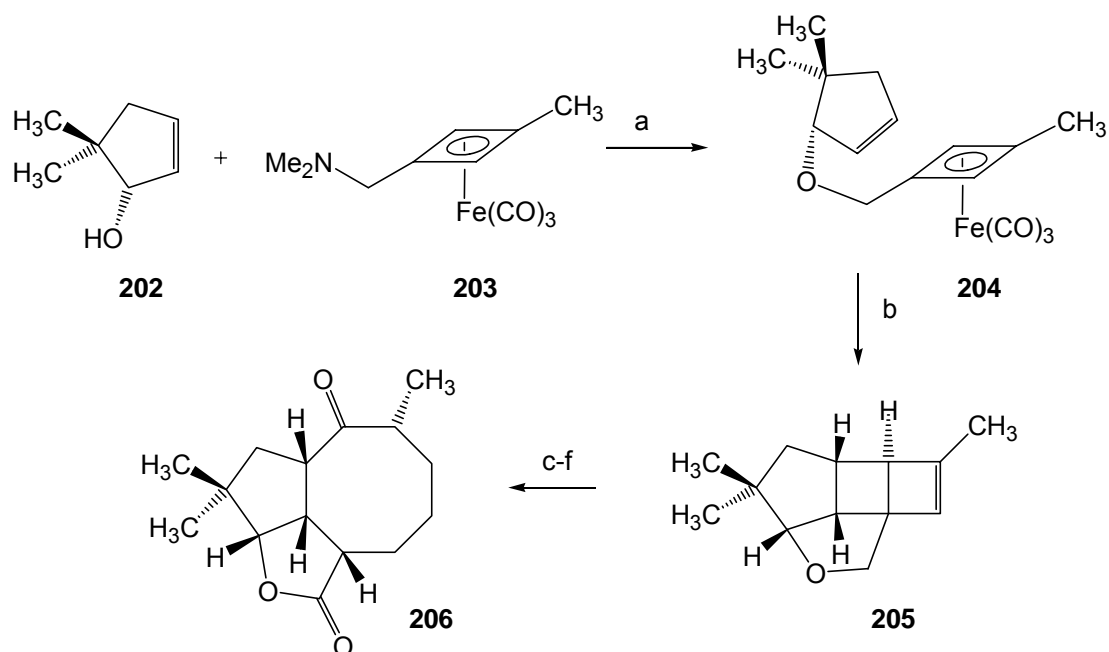


Schema 47: Zugang zum Cubansystem via Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$; Bedingungen: a) CAN, Aceton (80%); b) $h\nu$; c) wässrig. KOH (80%); d) Ref.^[209].



Schema 48: Aufbau von funktionalisierten [5.3.0]- und [6.3.0]-Ringsystemen nach Snapper.

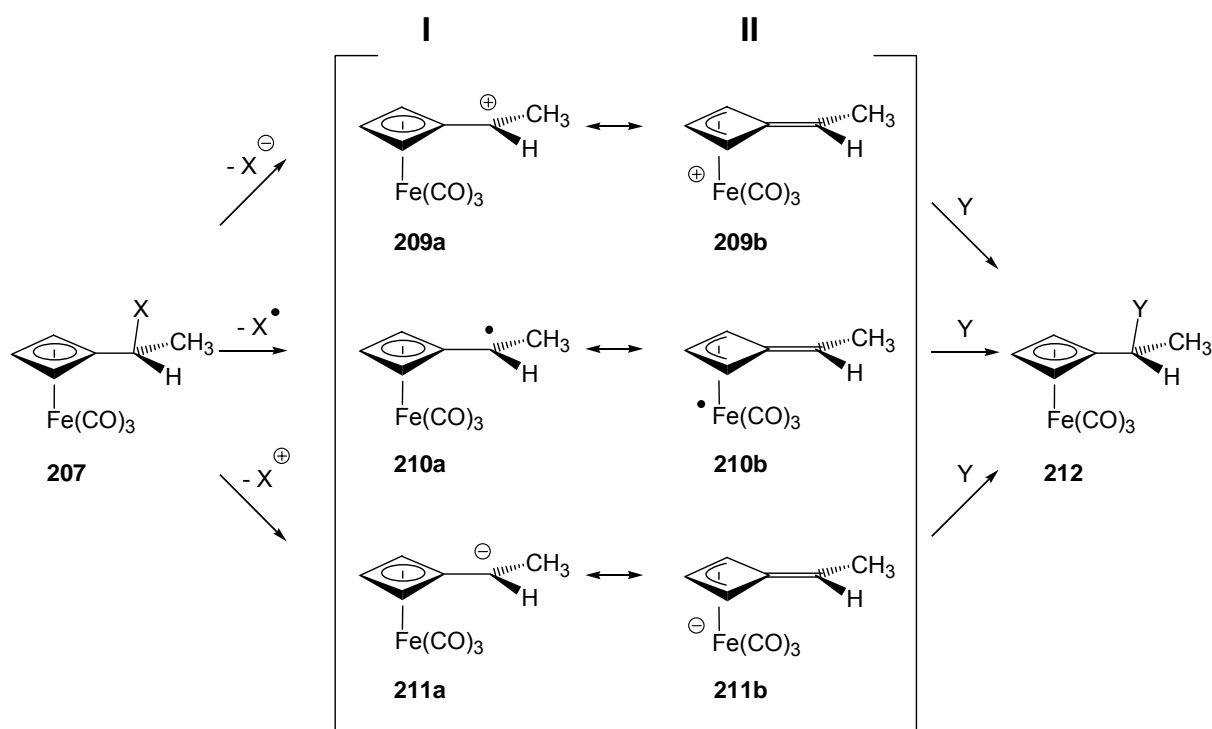
In den späten siebziger Jahren geriet die Synthesechemie der Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Komplexe weitestgehend in Vergessenheit. Erst 20 Jahre später griff M. L. Snapper dieses Konzept wieder auf und begann systematisch, die synthetischen Anwendungen der Cycloadditionen des Cyclobutadiens und mögliche Folgereaktionen zu untersuchen^[196]. Zunächst konzentrierte er sich besonders auf [2+2]-Cycloadditionen und erarbeitete, wie in Schema 48 dargestellt, eine Methode zum Aufbau funktionalisierter [5.3.0]-, bzw. [6.3.0]-Ringsysteme^[196,210-212]. Schließlich publizierte er eine neunstufige Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid (**206**, Schema 49)^[213]. Die Umsetzung in Gegenwart von 1,3-Dienen führte über eine Diels-Alder-Reaktion zu Polycyclen des Typs **201**. Hierbei gestaltete sich jedoch die konkurrierende [2+2]-Cycloaddition als Problem und führte zu Ausbeuteverlusten^[212,214,215].



Schema 49: Synthese von (+)-Asteriscanolid (**206**) nach Snapper; Bedingungen: a) MeI, THF; NaH, THF / DMF; b) Me_3NO , Aceton, 56°C ; c) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$, **113**, Benzol, $50-80^\circ\text{C}$; c) PCC, Pyridin, Molsieb 4Å, DCM; d) Red-Al, CuBr, AcOH, THF; e) $\text{BH}_3^*\text{Et}_2\text{O}$, THF; f) PCC, Molsieb 4Å, DCM.

5 Aufgabenstellung: Stereospezifische Transformationen an Cyclobutadientricarbonylisen-Komplexen

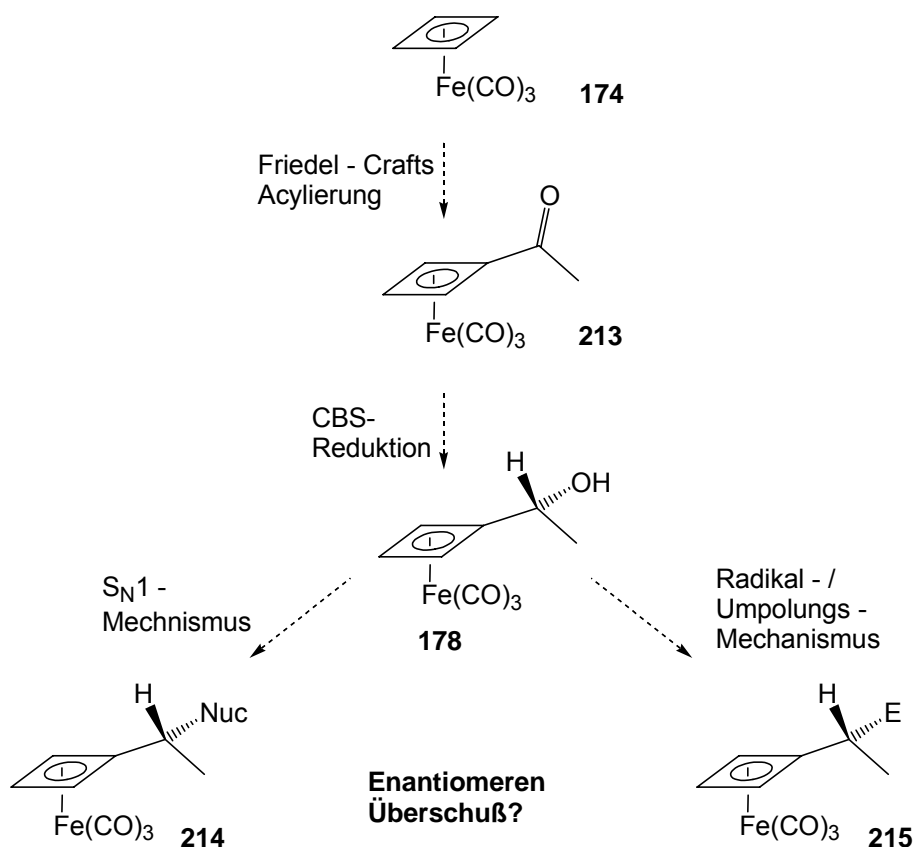
Im zweiten Teil dieser Arbeit sollten theoretische Befunde aus der Dissertation von A. Pfletschinger experimentell belegt werden^[216]. Aus den theoretischen Berechnungen war hervorgegangen, daß die in Schema 50 gezeigten reaktiven Zwischenstufen (von Reaktionen in pseudobenzylischer Position an Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexen der Art **207**) besser durch Grenzstrukturen vom Typ **II** als durch Grenzstrukturen des Typs **I** beschrieben werden. Die dadurch erhöhte Rotationsstabilität der exocyclischen Bindung führt zu einer planaren Chiralität dieser Zwischenstufen und sollte, in Analogie zu Chromaren-, bzw. Ferrocen-Komplexen, stereospezifische Transformationen ermöglichen^[216].



Schema 50: Mögliche Transformationen in pseudobenzylischer Position und die mesomeren Grenzstrukturen der auftretenden Zwischenstufen.

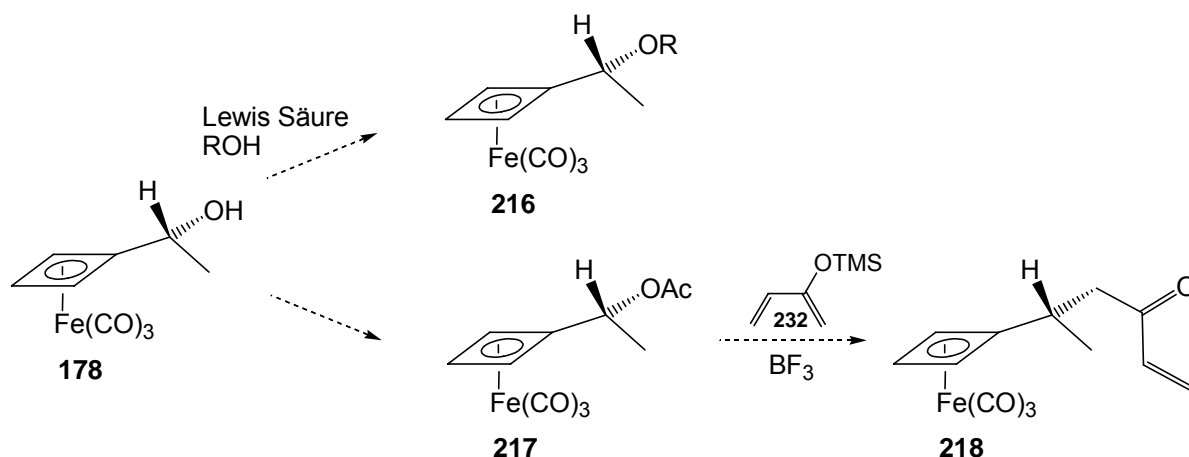
Um die oben erwähnte Vorhersage experimentell zu belegen, sollte zunächst ausgehend vom unsubstituierten Cyclobutadien-Komplex **174** eine Seitenkette mit chiraalem Zentrum in pseudobenzylischer Position eingeführt werden. **174** ist, wie in

Kap. 4.4.1 beschrieben, leicht in vier Stufen aus Cyclooctatetraen (COT) zugänglich. Anschließend war geplant, gemäß Schema 51 über eine Friedel-Crafts-Acylierung eine Acetylseitenkette einzuführen und durch darauffolgende CBS-Reduktion das Stereozentrum enantioselektiv zu generieren (**178**).



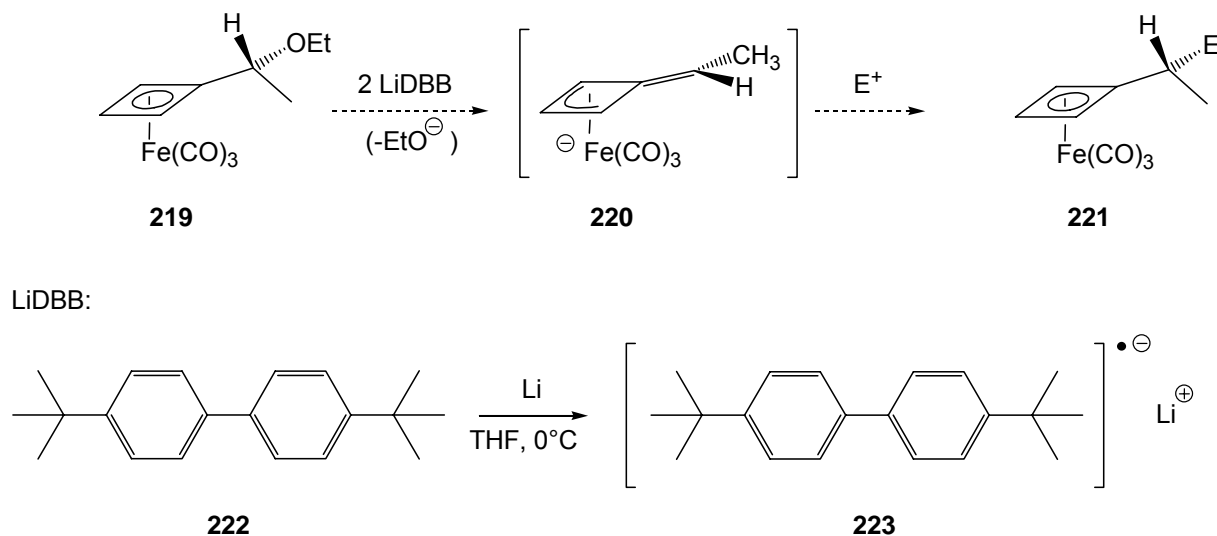
Schema 51: Geplanter Zugang zu dem chiralen Cyclobutadien-Komplex **178** und weitere geplante Transformationen.

Ausgehend vom chiralen Eisenkomplex **178** sollte nun die freie OH-Gruppe modifiziert werden, um S_N1-Reaktionen unter Retention der Konfiguration zu demonstrieren. Wie in Schema 52 gezeigt, war geplant, die OH-Funktion in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure mit einem Alkohol zu verethern. In einem zweiten Versuch sollte, analog der Snapper'schen Methodik^[217], die OH-Funktion in eine bessere Abgangsgruppe transformiert und im Anschluß der Komplex **217** in Gegenwart von BF₃ mit einem Silylenolether alkyliert werden (**218**, Schema 52).



Schema 52: Substitution der OH-Funktion des Komplexes **178** via $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus.

Die Möglichkeit, stereospezifische Reaktionen unter Retention des Stereozentrums auch über radikalische bzw. anionische Zwischenstufen durchzuführen (im Sinne einer benzyliischen Umpolung), sollte gemäß einer im Arbeitskreis Schmalz für Aren- Cr(CO)_3 -Komplexe entwickelten Methode^[218], unter Verwendung von Lithium-di-*tert*-butylbiphenyl (**223**, LiDBB), erfolgen (Schema 53). LiDBB übernimmt dabei die Rolle eines Einelektronentransferreagenzes.

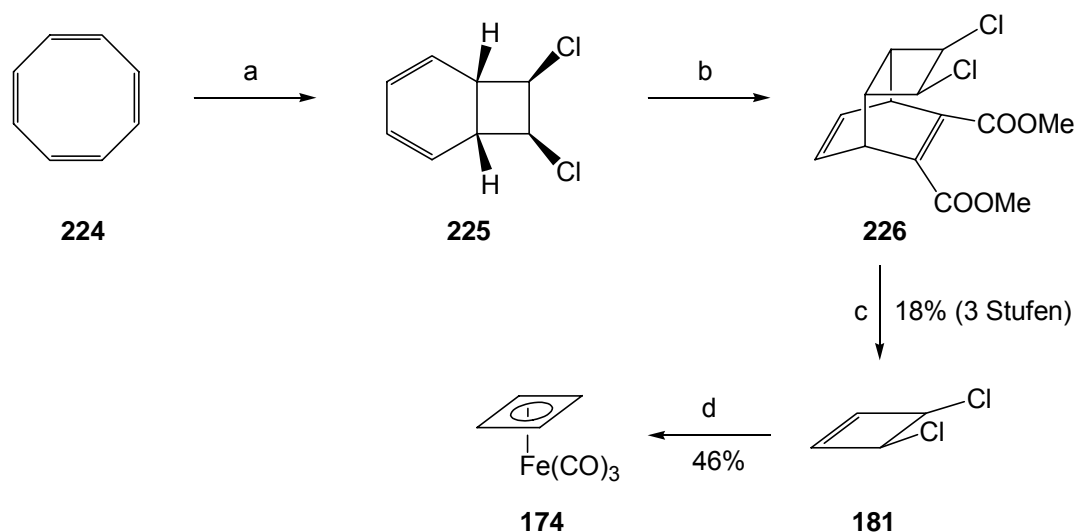


Schema 53: Transformation von **217** durch elektronentransfer-getriebene benzyliische Umpolung.

6 Durchführung

6.1 Synthese des Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexes **178**

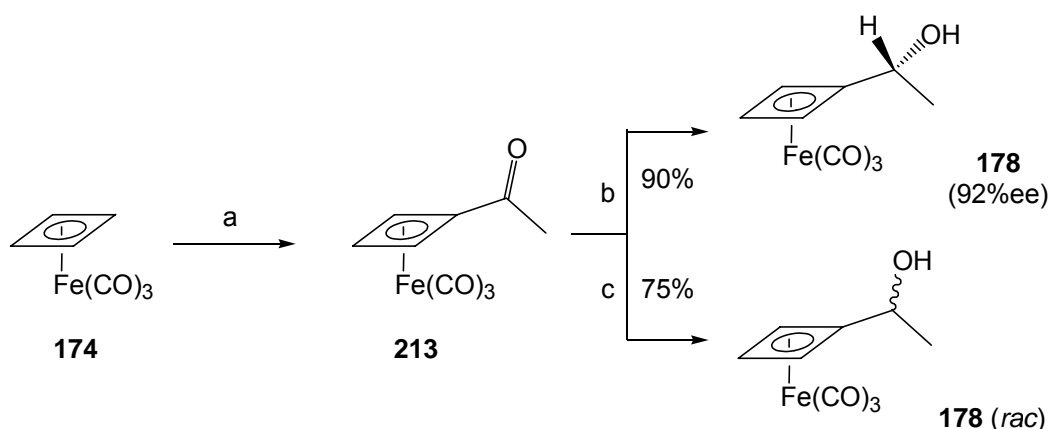
Zur Darstellung des chiralen Komplexes **178** wurde zunächst der unsubstituierte η^4 -Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplex **174** nach der Methode von Pettit^[179] (Kap. 4.4.1) über *cis*-1,2-Dichlor-3-cyclobutadien **181** synthetisiert (Schema 54). Entgegen der Originalvorschrift von Pettit wurde zur Chlorierung von Cyclooctatetraen (**224**) nicht Chlorgas, sondern SO₂Cl₂ in CCl₄ eingesetzt^[219]. In einer radikalischen Addition entsteht hierbei zuerst 1,2-Dichlor-cyclooctatrien, das in der Folge zu 7,8-Dichlor-bicyclo-[4.2.0]-octa-2,4-dien (**225**) cyclisiert. Im weiteren Verlauf wurde dann **225** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester umgesetzt, um in einer Diels-Alder- / retro-Diels-Alder-Sequenz die gewünschte Komplexierungsvorstufe **181** zu generieren. Die Komplexierung von **181** unter Verwendung von Fe₂(CO)₉ lieferte **174** in einer Ausbeute von 46%.



Schema 54: Synthese des Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexes **174**, Bedingungen: a) SO₂Cl₂, CCl₄, RT; b) H₃COOCC≡CCOOCH₃, CCl₄, Rückfluß, 3h; c) 200°C, 40 mbar; d) Fe₂(CO)₉, Toluol, 50°C, 6h.

Mittels einer Friedel-Crafts-Acylierung wurde nun der Cyclobutadien-Ligand einfach substituiert (Schema 55). Unter den getesteten Bedingungen ergab die Verwendung von Acetanhydrid^[220], bzw. Acetylchlorid^[184] in Gegenwart von AlCl₃ nahezu gleiche Ausbeuten (Tabelle 9). Variation der Lewis-Säure, d.h. Verwendung von EtAlCl₂, bzw. BF₃·Et₂O (nach Marcinal *et al.*^[221]) führten zu Ausbeuten von 36%,

bzw. 10%. Als nächstes wurden unterschiedliche Lösungsmittel getestet. Sowohl CS₂, als auch 1,2-Dichlorethan hatten keine verbesserten Ausbeuten zur Folge. Zum Schluß wurde alternativ eine Acylierung mittels eines gemischten Anhydrides versucht. Mit der von Thoma^[222] erfolgreich verwendeten Methode zur Einführung eines Acetylrestes an Ferrocenderivaten, konnte in diesem Fall ausschließlich Edukt **174** reisoliert werden.



Schema 55: Einführung der Seitenkette und Reduktion zu Alkohol **178**, Bedingungen: a) siehe Tabelle 9; b) BH₃*DMS, S-Me-CBS-Kat. (10 mol%), THF, 0°C; c) NaBH₄, EtOH / Dioxan (4 : 1), 0°C.

Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute
AcCl (1.1 Äq), AlCl ₃ (1.25 Äq)	DCM, 0°C-RT, 1h	52%
Ac₂O (1.1 Äq), AlCl₃ (2.1 Äq)	DCM, 0°C-RT, 1h	54%
Ac ₂ O (1.1 Äq), EtAlCl ₂ (2.1 Äq)	DCM, RT, 12h	36%
Ac ₂ O (1.1 Äq), BF ₃ *Et ₂ O (ges. Lsg.)	DCM, -20°C, 10h	10%
Ac ₂ O (1.1 Äq), AlCl ₃ (2.1 Äq)	CS ₂ , RT, 2h	50%
Ac ₂ O (1.1 Äq), AlCl ₃ (2.1 Äq)	1,2-Dichlorethan, 0°C-RT, 1h	42%
Trifluoressigsäureanhydrid (1.2 Äq)	DCM / CH ₃ COOH 2 : 1, RT, 12h	kein Umsatz

Tabelle 9: Versuche zur Friedel-Crafts-Acylierung.

In der nun folgenden Reduktion wurde das Stereozentrum in pseudo-benzylischer Position aufgebaut. Wie schon in Teil A (Kap. 3.1.3) dieser Arbeit beschrieben wurde die Methode von Corey-Bakshi-Shibata herangezogen, die bereits in der enantioselektiven Reduktion von Cr(CO)₃-komplexierten Arylketonen gute Ergebnisse geliefert hatte^[223,224]. Während die Verwendung des Methyl-CBS-Katalysators den Komplex **178** in 90% Ausbeute (92%ee) lieferte, ergab die

Verwendung des *n*-Butyl-Derivats nur 79% **178** mit einem Enantiomerenüberschuß von 47%. Der Enantiomerenüberschuß wurde mittels HPLC auf chiraler Säule mit dem Racemat als Kontrolle bestimmt.

Die absolute Konfiguration von **178** wurde schließlich durch eine Kristallstruktur (Abb. 12) belegt und steht im Einklang mit dem Corey-Modell. Der racemische Alkohol *rac*-**178** wurde durch Reduktion von **213** mit NaBH₄ in 75% Ausbeute erhalten.

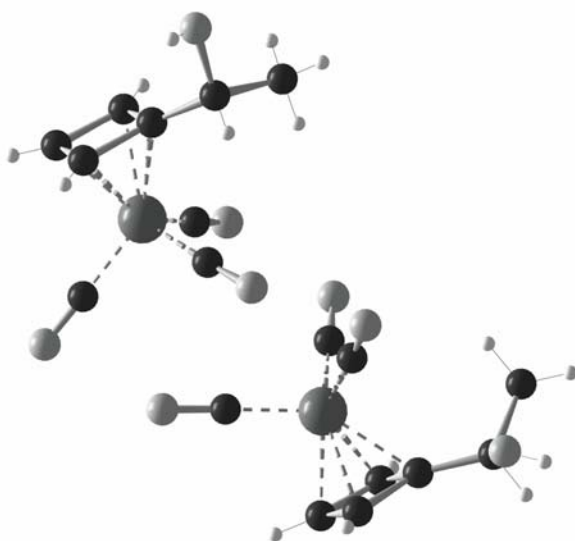


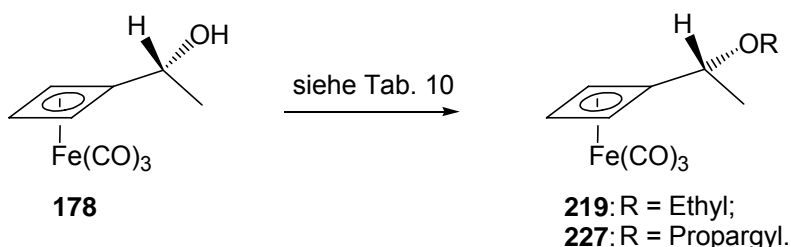
Abb. 12: Kristallstruktur von **178**.

6.2 S_N1-artige Transformationen des Komplexes **178**

In seiner 1999 publizierten Arbeit beschreibt Snapper^[217] in exzellenten Ausbeuten die Überführung eines 1-Hydroxymethyl-cyclobutadien-Liganden in Gegenwart von ZnCl₂ und MeOH in seinen Methylether. Analog zu dieser Arbeit wurde zunächst versucht, **178** gemäß Tabelle 10, Eintrag 1 stereospezifisch in den entsprechenden Ethylether **219** zu überführen. Entgegen den ursprünglichen Erwartungen aus den theoretischen Befunden (die berechnete Racemisierungsbarriere der exocyclischen Bindung des Kations beträgt 39 kcal mol⁻¹)^[216] trat jedoch völlige Racemisierung des Stereozentrums ein. In einem nächsten Versuch wurde die

Umsetzung von **178** in EtOH als Lösungsmittel in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure (Eintrag 2, Tabelle 10) durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 12h wurde in diesem Fall der gewünschte Ethylether **219** unter völliger Retention der Konfiguration in 74% Ausbeute erhalten, so daß die in der Theorie vorhergesagte konfigurative Stabilität der kationischen Zwischenstufe **209b** (Schema 50) experimentell belegt werden konnte.

In einem weiteren Experiment wurde versucht den Propargylether **227** stereospezifisch herzustellen, auch um ggf. eine anschließende [2+2]-Cycloaddition durchführen zu können. Hierbei zeigte sich, daß unter den Bedingungen gemäß Tabelle 10 Eintrag 3 bereits nach 3 h eine vollständige Racemisierung auftrat. In einem weiteren Versuch wurde die Säuremenge reduziert sowie die Reaktionszeit verkürzt, und es konnte der gewünschte Ether **227** in 73% und 75%ee isoliert werden. Da keine weiteren Untersuchungen unternommen wurden, läßt sich in Anbetracht dieser Tatsachen nur vermuten, daß unter den gegebenen Bedingungen die Lebensdauer des Carbokations **209b** zu groß ist (vergl. Eintrag 1) und damit eine Racemisierung eintritt. Ob als Ursache eine verminderte Nucleophilie des Propargylalkohols oder eine geringere Hydrolysebeständigkeit des Ethers in Betracht zu ziehen ist, kann nicht beurteilt werden.

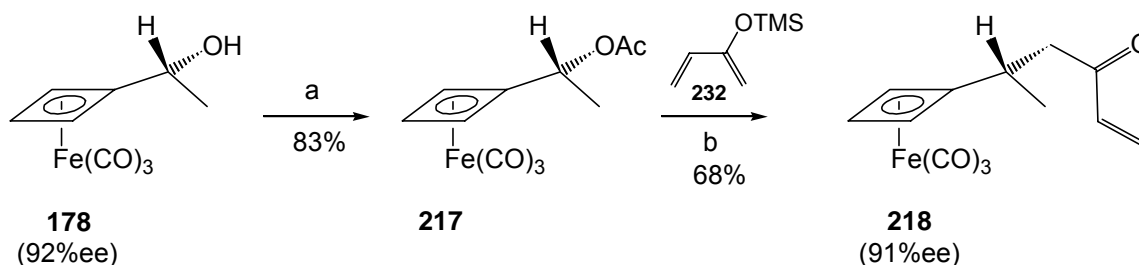


Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute
Ethylether 219		
178 (92%ee), EtOH (3 Äq), ZnCl ₂ (0.5 Äq)	DCM, 0°C-RT, 12h	99% (<i>rac</i>)
178 (92%ee), EtOH (LM), <i>p</i> -TosOH (0.15 Äq)	0°C-RT, 12h	74% (92%ee)
Propargylether 227		
178 (92%ee), Propargylalkohol (LM), <i>p</i> -TosOH (0.5 Äq),	0°C-RT, 3h	77% (<i>rac</i>)
178 (92%ee), Propargylalkohol (LM), <i>p</i> -TosOH (0.1 Äq)	0°C-RT, 1h	73% (75%ee)

Tabelle 10: Versuche zur stereoselektiven Etherbildung.

Wie in Kap. 5 erwähnt, sollte ferner versucht werden, daß aus **217** hervorgehende Kation mit einem Kohlenstoffnucleophil zu alkylieren. Hierzu bot sich eine Methode an, die Uemura^[225] verwendet hatte, um regio- und stereospezifisch 3-Buten-2-on-1-yl-Substituenten an offenkettigen 1,3-Butadien-Fe(CO)₃-Komplexen einzuführen.

Wie in Schema 56 dargestellt, wurde hierfür zunächst die freie OH-Funktion von **178** unter Standardbedingungen acetyliert. Anschließend folgte die Umsetzung von **217** mit einem Silylenolether in Gegenwart von BF₃·Et₂O. Auf diese Weise wurde der Komplex **218** in einer Ausbeute von 68% unter Erhalt des Stereozentrums (91% ee) erhalten.

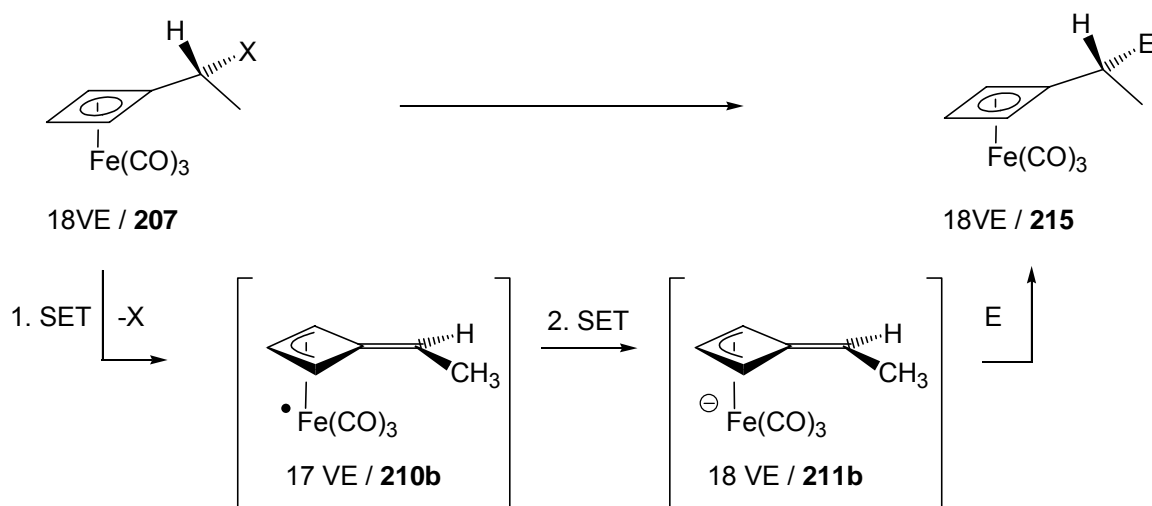


Schema 56: Einführung eines Kohlenstoffnucleophils via S_N1-Reaktion, Bedingungen: a) Ac₂O, Et₃N, DMAP (10 mol%), DCM, 0°C-RT, 12h; b) BF₃·Et₂O, 0°C, 1h.

6.3 Benzyliche Umpolung / Alkylierung des Komplexes **219** über radikalische und anionische Zwischenstufen

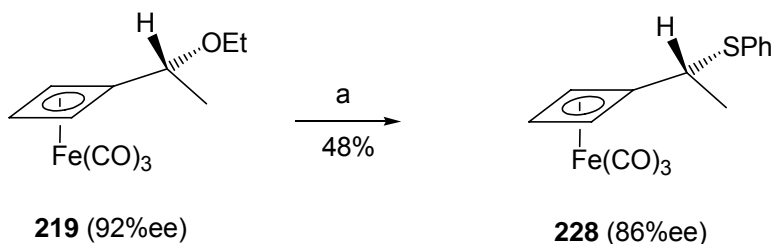
Wie in Kap. 5 erwähnt, sollte die Konfigurationsstabilität der radikalischen, bzw. der anionischen Zwischenstufen vom Typ II (**210b** und **211b**, Schema 50) experimentell belegt werden, und zwar durch Umsetzung von **219** mit dem SET-Reagenz LiDBB^[226-228]. In dem vorgeschlagenen Mechanismus wird zunächst gemäß Schema 57 ein einzelnes Elektron auf den Komplex **219** übertragen, und es kommt zur Abspaltung der Abgangsgruppe (-EtO[⊖])^[218]. Die entstehende radikalische Zwischenstufe wird den theoretischen Befunden nach am besten durch die 17-VE-Resonanzstruktur **210b** beschrieben und besitzt eine Racemisierungsbarriere von 15 kcal mol⁻¹^[216]. Ein zweiter SET-Schritt führt dann zur Generierung der carb-anionischen 18-VE Spezies **211b**. Wie bei den kationischen und radikalischen

Zwischenstufen handelt es sich um eine planar-chirale Spezies; die negative Ladung wird am Metallatom stabilisiert, wobei die theoretische Racemisierungsbarriere bei 46 kcal mol^{-1} liegt^[216]. In Gegenwart eines Elektrophils wird **211b** abgefangen, so daß nach doppeltem Chiralitätstransfer (*C-5 \rightarrow chirale Ebene \rightarrow *C-5) das Stereozentrum in pseudobenzylischer Position wiederhergestellt wird (Retention), was zu Komplexen des Typs **215** führt.



Schema 57: Mechanismus der SET-getriebenen Umsetzung von Komplexen des Typs **207**.

Aus der Chromaren-Chemie war bereits bekannt, daß sich besonders die Ethoxyfunktion als Abgangsgruppe in derartigen Reaktionen eignet. Somit wurde ausgehend von dem 1-Ethoxyethyl-cyclobutadien-Komplex **219** versucht, verschiedene Elektrophile einzuführen^[218,229].



Schema 58: LiDBB-Umpolung unter Verwendung von Diphenyldisulfid als Elektrophil, Bedingungen:
a) LiDBB, (PhS)₂, THF, -78°C, 1,5h.

Bereits in der Chromaren-Chemie hatte sich gezeigt, daß solche benzyliche Umpolungsreaktionen nicht trivial sind, eher selten zu guten Ausbeuten führen und Vorhersagen bzgl. der Eignung eines speziellen Komplexes bzw. Elektrophils

schwierig sind^[229]. Im Falle der im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Reihe war ausschließlich die in Schema 58 dargestellte Umsetzung zu **228** erfolgreich. Die Verwendung von AcCl als Elektrophil ergab nur geringe Ausbeuten sowohl des gewünschten Produktes, wie auch eines dimeren Kondensationsproduktes (insges. <10%). Saubere Proben konnten allerdings nie erhalten werden. Als weitere Elektrophile, die erfolgreiche Ergebnisse in der Chromaren-Chemie geliefert hatten, wurden TMSCl, TBDPSCI, MOMCl und 3-Methoxybenzylbromid getestet. In keinem Fall wurde eines der gewünschten Produkte (außer nicht umgesetzten **219**) isoliert.

Bis heute existieren keine systematischen mechanistischen Untersuchungen zum Radikal- / Umpolungsmechanismus an Chromtricarbylaren-, sowie Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexen, so daß die Ursachenfindung für erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Umsetzungen rein spekulativ wäre. Auch wenn während der Umsetzung von **219** mit Diphenyldisulfid eine geringe partielle Racemisierung eintrat (92% ee → 86%ee), so ließ sich dennoch belegen, daß die theoretisch vorhergesagte Racemisierungsbarriere der radikalischen und anionischen Zwischenstufe existiert. In Kap. 6.2 zeigte sich bereits, daß die Lebensdauer der Intermediate von essentieller Bedeutung ist. Vergleicht man nun die theoretische Rotationsbarriere der anionischen Zwischenstufe **211b** von etwa 45 kcal mol⁻¹ mit der radikalischen Zwischenstufe **210b** von 15 kcal mol⁻¹, so läßt sich vermuten, daß nach dem ersten SET, d.h. auf der Stufe von **210b**, die partielle Racemisierung eingetreten ist.

7 Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Teil A: Synthese von Brefeldin A

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde eine hochkonvergente Synthese von (+)-Brefeldin A **3** erfolgreich umgesetzt, wobei in allen drei C-C-verknüpfenden Schlüsselschritten Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen verwendet wurden.

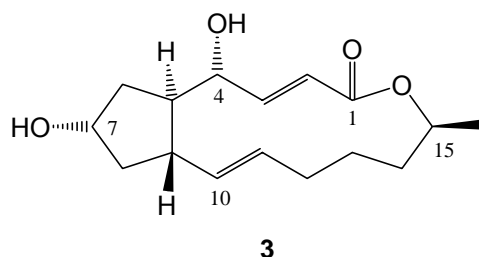
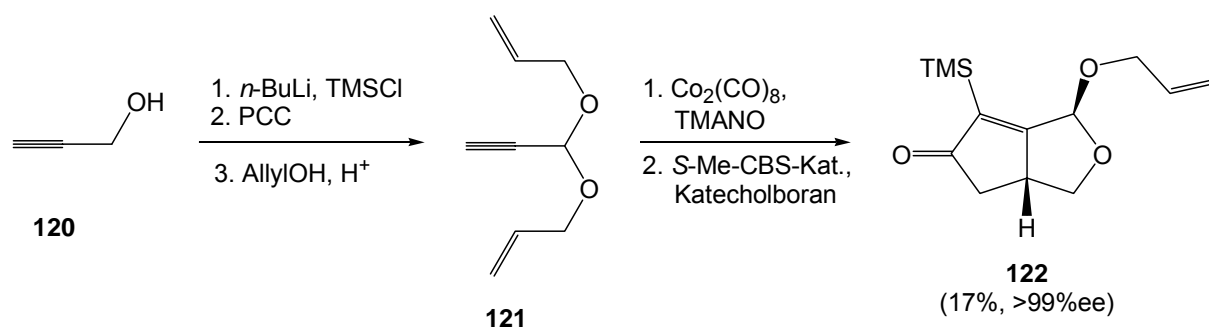


Abb. 13: Struktur von (+)-Brefeldin A (**3**).

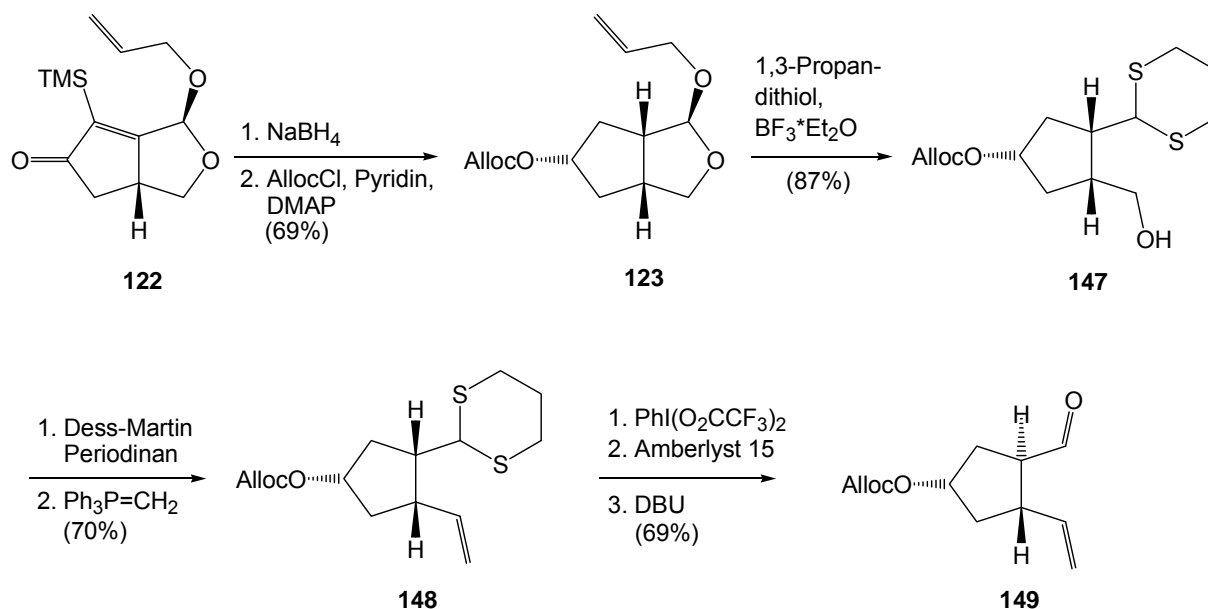
Aufbauend auf vorangehenden Arbeiten zur Synthese carbacyclischer Nucleosidanaloga aus diesem Arbeitskreis, wurde zunächst gemäß Schema 59 in einer fünfstufigen Sequenz der enantiomerenreine Baustein **122** in einer Ausbeute von 17% hergestellt.



Schema 59: Synthese der enantiomerenreinen Cyclopentanoidvorstufe **122**.

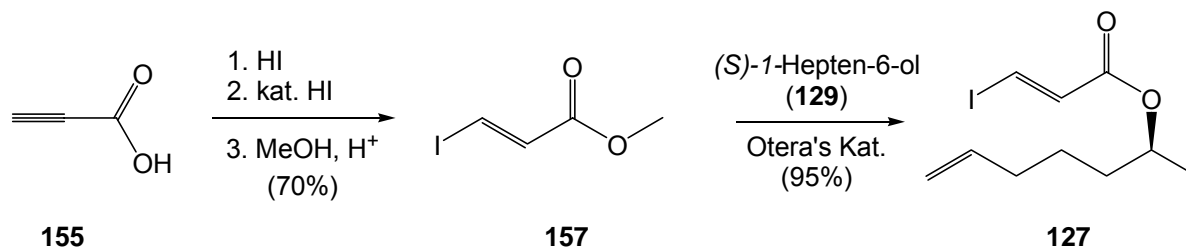
Im weiteren Syntheseverlauf wurde **122** zunächst mit NaBH_4 in das gesättigte Cyclopentanderivat überführt, wobei die diastereoselektive 1,4-Addition, Desilylierung und Reduktion der Ketofunktion zum 7S-Alkohol **143** in einer Stufe gelang. Nach Schützen der freien OH-Funktion als Allyloxycarbonat (**123**, Schema 60) und BF_3 -katalysierter Umsetzung mit 1,3-Propandithiol erhielt man das 1,3-Dithian **147**. Nach Umwandlung der Hydroxymethyl- in eine Vinylseitenkette wurde das Dithian ge-

spalten und die benötigte *trans*-Konfiguration der Seitenketten durch basische Äquilibration eingestellt. Auf diese Weise wurde der hochfunktionalisierte Cyclopentanbaustein **149** in 8 Stufen mit 29% Ausbeute aus **122** erhalten (Schema 60).



Schema 60: Stereospezifische Synthese des Cyclopentanbausteins.

Die Bereitstellung des β -Iod-acrylsäureesterbausteins **127** erfolgte in einer vierstufigen Sequenz (Schema 61) ausgehend von Propiolsäure (Gesamtausbeute: 66%). Dabei sei die Umesterung von **157** in Gegenwart eines Distannoxan-Katalysators hervorgehoben. Der benötigte enantiomerenreine Alkohol **129** wurde durch Cuprat-vermittelte Addition von Butenylmagnesiumbromid an (*S*)-Propenoxid gewonnen.



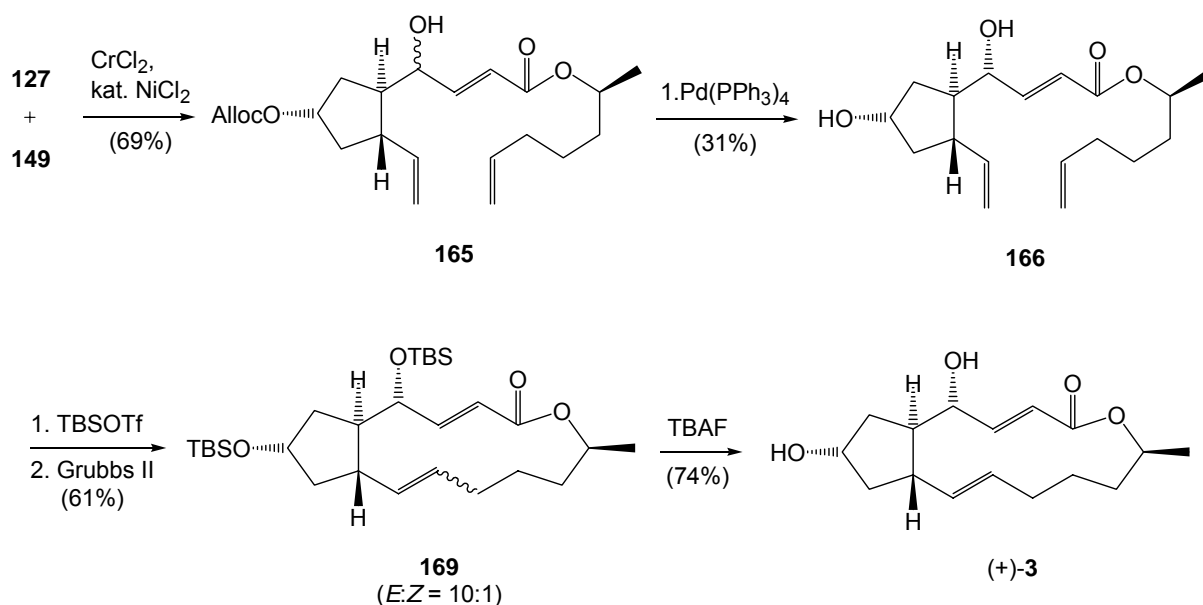
Schema 61: Synthese des Acrylsäurefragments.

Zur Vervollständigung der Totalsynthese wurde nun in einer $\text{Cr}(\text{II})$ -vermittelten Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung das Acrylsäurefragment **127** mit dem Cyclopentanbaustein **149** umgesetzt (Schema 62). Dabei erfolgte der Aufbau des Stereozentrums

an C-4 mit mäßiger Diastereoselektivität ($de = 1 : 1.2$). Versuche, die Diastereoselektivität dieses Schrittes zu verbessern, schlugen fehl. Die Trennung des Epimerengemisches erfolgte auf der nächsten Stufe, d.h. nach Pd-katalysierter Abspaltung der Alloc-Schutzgruppe auf der Stufe von **166**.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-4 gelang NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Methode von Riera auf der Stufe von **165**.

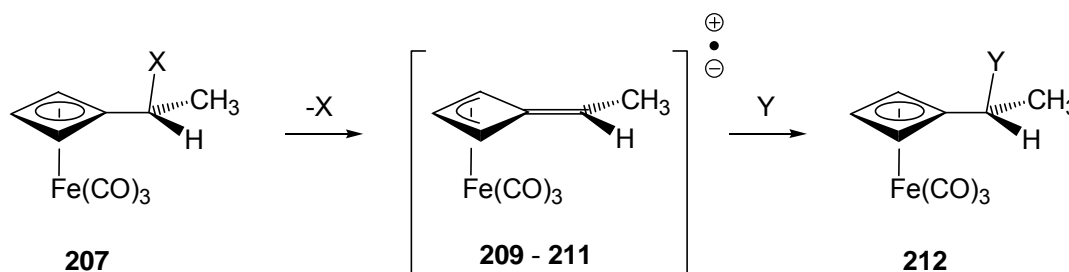
Während Versuche das Diol **166** direkt durch Ru-katalysierte Ringschlußmetathese zu cyclisieren, gelang der gewünschte Ringschluß zum Makrolid auf der Stufe des Bis-TBS-ethers **168** in 74% Ausbeute mit einer hohen *E/Z*-Selektivität von 10 : 1. Der analoge Ringschluß des C-4-Epimeren hingegen verlief nur mit einer mäßigen *E/Z*-Selektivität (4 : 1). Abschließende Desilylierung von **169** unter Standardbedingungen führte schließlich zu (+)-Brefeldin A (**3**). Die Gesamtausbeute der Synthese (0.7% über 18 Stufen in der längsten linearen Sequenz) belegt die Konkurrenzfähigkeit der gewählten Synthesestrategie.



Schema 62: Letzter Teil der Synthese von (+)-BfA (**3**) unter Nutzung einer Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung und einer Makrocyclisierung durch Ringschlußmetathese.

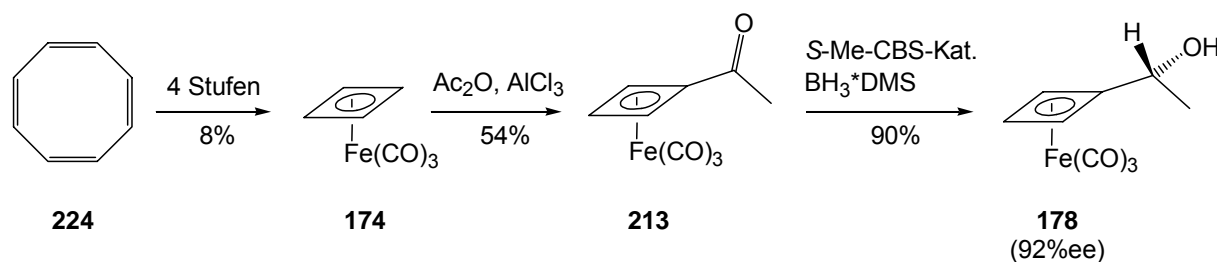
7.2 Teil B: Stereospezifische Transformationen an Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Komplexen

Im zweiten Teil dieser Arbeit ging es um Transformationen in pseudobenzyllischer Position von Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Komplexen. Nachdem theoretische Untersuchungen durch DFT-Rechnung vorhergesagt hatten, daß reaktive Zwischenstufen vom Typ **209** - **211** als planar-chirale Spezies aufgefaßt und eine gewisse konfigurative Stabilität besitzen sollten, galt es zu untersuchen, ob sich Transformationen vom in Schema 63 dargestellten Typ unter Erhalt der stereochemischen Information realisieren lassen.



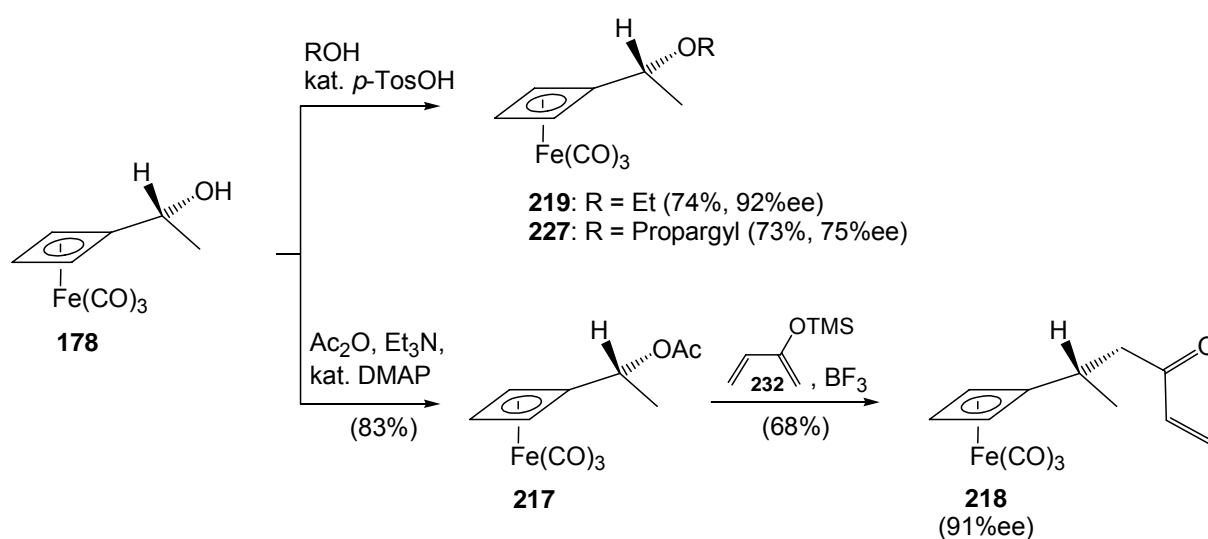
Schema 63: Auf der Basis von DFT-Rechnung theoretisch vorhergesagte, stereospezifische Transformation in pseudobenzyllischer Position von Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ -Komplexen.

Zu diesem Zweck wurde Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ (**174**) in vier Stufen und 8% Ausbeute nach Pettit synthetisiert. Der Aufbau der chiralen Seitenkette erfolgte dann in einer zweistufigen Sequenz aus Friedel-Crafts-Acylierung (54% Ausbeute) und CBS-Reduktion (90% Ausbeute, 92%ee) gemäß Schema 64. Vor allem die CBS-Reduktion verlief hierbei mit exzellenten Ausbeuten und sehr gutem Enantiomerenüberschuß. Die absolute Konfiguration konnte über eine Kristallstrukturanalyse belegt werden.



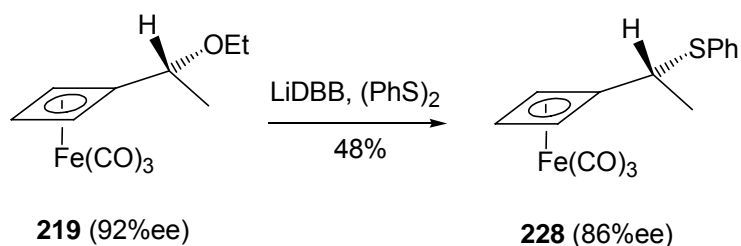
Schema 64: Synthese der chiralen Vorstufe **178**.

In den folgenden S_N1 -artigen Transformationen wurde zunächst in einer säurekatalysierten Veretherung die Alkohol-Funktion in pseudobenzylischer Position sowohl in einen Ethyl- (**219**, 74% Ausbeute, 92%ee), wie auch in einen Propargyl-ether (**227**, 73% Ausbeute, 75%ee), unter Erhalt der Konfiguration, überführt (Schema 65). Weiterhin konnte erfolgreich in einer zweistufigen Sequenz eine stereospezifische Alkylierung vorgenommen werden. Hierzu wurde die OH-Funktion in ihren Acetylesther **217** überführt und im Anschluß unter BF_3 -Katalyse mit Silylenol-ether **232** in einer Ausbeute von 68% (91%ee) alkyliert.



Schema 65: Stereospezifische Transformationen via S_N1 -Mechanismus.

Um das Konzept elektronentransfer-getriebener benzylicher Umpolungen zu untersuchen, wurde **219** unter Verwendung von LiDBB als Einelektronentransferreagenz umgesetzt. Durch Einsatz von Diphenyldisulfid als Elektrophil konnte **228** in einer Ausbeute von 48% unter partieller Racemisierung (92%ee \rightarrow 86%ee) isoliert werden (Schema 66).



Schema 66: Stereospezifische benzyliche Umpolung in pseudobenzylischer Position von **219**

Während Seyferth und Pettit mittels NMR-spektroskopischen Untersuchungen bereits Hinweise für eine kationische Spezies der Art **209** fanden, konnten hier erstmalig experimentelle Ergebnisse dafür geliefert werden. Durch Erhalt der stereochemischen Information in pseudobenzyllischer Position wurde das Durchlaufen der planar-chiralen kationischen (**209**), radikalischen (**210**) und anionischen Spezies (**211**) belegt und damit die theoretischen Vorhersagen untermauert.

8 Experimenteller Teil

8.1 Vorbemerkungen

8.1.1 Allgemeines

Für Reaktionen, in denen luft- und wasserempfindliche Reagenzien zum Einsatz kamen, wurde die Glasapparatur mit Hilfe einer Bunsenbrennerflamme 3x im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und nach Abkühlung auf RT mit Argon geflutet. Hierzu wurde eine Vakuum-Ar-Doppelhahnglasapparatur eingesetzt. Durch die angeschlossene Vakuumölpumpe (Typ D4B der Firma *Leybold*) konnte ein Endvakuum $p = 0.1 - 0.5$ mbar erzielt werden. Die Spritzen und Kanülen, die zum Transfer von Reagenzien und Lösungsmitteln genutzt wurden, wurden in einem Ofen bei 80°C getrocknet und vor Gebrauch mehrmals mit Ar gespült. Feste Reagenzien wurden im Ar-Gegenstrom in die Apparatur eingefüllt.

Die Entfernung von Lösungsmitteln erfolgte an einem Rotationsverdampfer R-114 der Firma *Büchi* bei einer Wasserbadtemperatur von 40°C und bei $p = 15 - 1013$ bar. Bei Lösungen von Cyclobutadien- $\text{Fe}(\text{CO})_3$ Komplexen wurde dabei direkte Lichteinstrahlung vermieden und der Rotationsverdampfer anschließend mit Ar gespült.

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen *Merck*, *Fluka*, *Aldrich*, *Lancaster* und *Strem* erworben und wenn nicht anders angegeben ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ein Teil der eingesetzten metallorganischen Reagenzien (insbes. *n*-BuLi) stammte von der Firma *Chemmetall*.

Alle Lösungsmittel, die für Extraktionen, Chromatographie und Rekristallisation eingesetzt wurden, wie *n*-Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-*tert*-butylether, Ethylacetat, Toluol, wurden vor Gebrauch destilliert.

Folgende Lösungsmittel und Reagenzien, die in Reaktionen zum Einsatz kamen, wurden vor Gebrauch absolutiert:

Et₂O, **THF** und **Toluol** wurden unter Argonatmosphäre über Natrium / Benzophenon abdestilliert. **DCM**, **Pyridin**, **DMF** und **TMSCl** wurden unter Ar über CaH_2 refluxiert, destilliert und anschließend über Molsieb 4Å gelagert. **MeOH** wurde von

Natrium unter Ar abdestilliert und über Molsieb 3Å gelagert. **DMSO** und **MeCN** wurde in wasserfreier HPLC-Qualität erworben und unter Argon über Molsieb 4Å gelagert. **Catecholboran** wurde im Vakuum destilliert. **TMANO-Hydrat** wurde azeotrop unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur mit Toluol getrocknet.

Gehaltsbestimmung metallorganischer Reagenzien

Der Gehalt von Organolithium-Verbindungen wurde vor Gebrauch nach der Methode von Paquette durch Titration gegen Menthol mit Phenantrolin als Indikator bestimmt. ^[230]

Chromatographie:

Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden DC-Glasfertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma Merck eingesetzt. Die Chromatogramme wurden entweder durch UV-Licht oder durch Behandeln mit Anfärbereagenzien sichtbar gemacht. Verwendet wurden hierfür ein Cer- / Phosphormolybdosäure Reagenz (2 g Phosphormolybdänsäure und 1 g Cer(IV)sulfat in 10 ml konz. Schwefelsäure und 90 ml Wasser), eine 0.5%ige KMnO₄-Lsg. in 1 N NaOH und auch eine Iod / Sand Kammer.

Flash-Säulenchromatographie:

Flashchromatographische Trennung und Reinigung der Reaktionsprodukte erfolgte an mit Kieselgel 60 (230 - 400 mesh) der Firma *Merck* befüllten Glassäulen unter Druckluft.

Rotierende präparative Dünnschichtchromatographie (rotierende DC):

Für Trennungen mittels rotierender DC wurden mit gipshaltigem Kieselgel (PT 260 F₂₅₄, Firma *Merck*) beschichtete Glasplatten der Schichtdicke 1 - 4 mm verwendet. Chromatotrone (No. 7924 T) wurden von der Firma *Harrison Research* bezogen, bzw. verbesserte Nachbauten verwendet.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):

Verwendet wurde ein *Merck Hitachi* Gerät bestehend aus folgenden Komponenten: L-4000 A UV-Detektor, D-6000 Interface, LC-Organizer, D-6200A Intelligent Pump und Differential Refractometer Ri 71.

Gaschromatographie (GC):

Alle Chromatogramme wurden an einem *Agilent* HP6890 System mit Flammenionisationsdetektor (FID) aufgenommen. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet; als Kapillarsäule eine Optima 1 MS (*Machery-Nagel*) 30 m x 0.25 mm (falls nicht anders angegeben). Die Einlaß- und Detektortemperatur betrug 300°C.

Fourier-Transform Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden mit der ATR-Technik (Attenuated Total Internal Reflectance) an einem *Perkin-Elmer* Paragon 1000 FT-IR aufgenommen. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]). Folgende Abkürzungen wurden zur Charakterisierung der Signale verwendet: **s** (stark), **m** (mittel) und **w** (schwach). Breite Signale sind durch **br** (breit) gekennzeichnet.

Massenspektrometrie (MS)

MS-Bestimmungen wurden an Geräten MAT Incos 50 Galaxy System (EI) und MAT 900 (ESI) der Firma *Finnigan* durchgeführt. Die Ionisierungsmethode sowie die Ionisierungsenergie (eV) ist bei den jeweiligen Spektren in Klammern angegeben. Die aufgeführten Signale beziehen sich auf das Verhältnis m/z und deren Intensitäten sind relativ auf den Basispeak (100%) bezogen.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an den Geräten MAT 900 und HSQ-30 der Firma *Finnigan* aufgenommen.

Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR)

¹H- und ¹³C-NMR Spektren wurden an den Geräten AC 250, DPX 300 und DRX 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Alle Spektren wurden bei RT gemessen, die Frequenz und das Lösungsmittel ist jeweils in Klammern angegeben. Die chemischen Verschiebungen sind relativ zum Restprotonengehalt, bzw. zur

Resonanz des Lösungsmittels (CDCl_3 , $\delta = 7.24$ ppm, bzw. 77.0 ppm; CD_3CN $\delta = 1.93$ ppm, bzw. 1.3 / 117.7 ppm) als internen Standard angegeben. Die Zuordnung erfolgte durch Auswertung geeigneter 2-D Experimente (^1H , ^1H -Cosy, NOESY, HMBC und HMQC) bzw. durch Vergleich mit ähnlichen Verbindungen. Zusätzlich konnte die Anzahl der direkt an einen Kohlenstoff gebunden Protonen durch ein DEPT-Spektrum (Distortionless enhancement by polarisation transfer) ermittelt werden. Die Daten wurden folgendermaßen dargestellt:

^1H -NMR: chemische Verschiebung [ppm] (Integration, Multiplizität [Multipllett (m), Singulett (s), Duplett (d), Triplett (t), Quartett (q), evtl. mit Vorsatz ψ], Kopplungskonstante [Hz], Zuordnung);

^{13}C : chemische Verschiebung [ppm] (Multiplizität [Singulett (s), Duplett (d), Triplett (t), Quartett (q)], Zuordnung).

Röntgen-Kristallstrukturanalyse (x-ray)

Röntgen-Kristallstrukturanalysen von geeigneten Kristallen wurden an einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer durchgeführt. Detaillierte Angaben zu den einzelnen Messungen sind jeweils bei den Verbindungen aufgeführt.

Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EL durchgeführt. Dabei konnte die massenprozentuale Zusammensetzung des Analyten nach den Elementen C, H und N bestimmt werden.

Optische Rotation (Drehwert)

Drehwerte wurden an einem Polarimeter 343 *plus* der Firma *Perkin Elmer* gemessen. Die Konzentration [$c = 1$ entspricht $c = 10$ mg/ml], die Meßtemperatur sowie das Lösungsmittel sind jeweils in Klammern angegeben. Die jeweiligen Wellenlängen sind als Index aufgeführt, die Weglänge betrug in allen Fällen 100 mm. CHCl_3 wurde vor Gebrauch durch Filtration über *Allox B* von Säurespuren gereinigt.

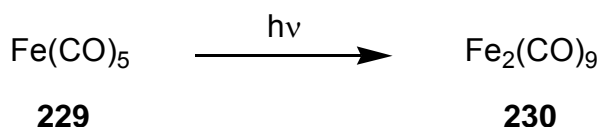
Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines B-545 der Firma *Büchi* bestimmt und sind nicht korrigiert.

8.2 Versuchsvorschriften

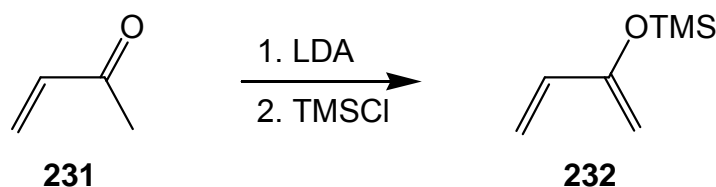
8.2.1 Herstellung von Reagenzien und Katalysatoren

8.2.1.1 Dieisennonacarbonyl (230)^[231]



In einem 1000 ml Kolben wurden 600 ml entgaster Eisessig vorgelegt und mit 70 ml Fe(CO)_5 versetzt. Anschließend wurde mehrere Tage mit einer Natriumlampe (IP 67, 150 W, Firma Sill) bestrahlt, wobei ein orangefarbener Niederschlag ausfiel. Nahm die ausfallende Niederschlagsmenge merklich ab, wurde das Produkt über eine Glasfritte abfiltriert (die Mutterlauge wurde erneut mit Fe(CO)_5 versetzt und wdh. der Lampe ausgesetzt). Das orange-goldene, kristalline Produkt wurde mit folgenden Lösungsmitteln gründlich gewaschen: Eisessig \rightarrow Wasser \rightarrow EtOH \rightarrow Et₂O (wenig). Anschließend wurde im HV getrocknet.

8.2.1.2 Trimethyl-(1-methylenallyloxy)-silan (232)^[217]



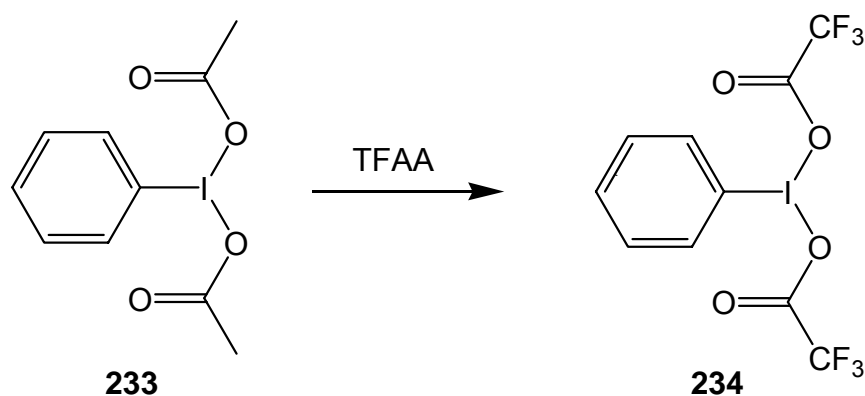
Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.6 ml, 25.7 mmol) in 34 ml THF wurden bei 0°C 16.25 ml einer *n*-BuLi-Lsg. (1.58M in Hexan, 25.7 mmol) zugetropft. Nach weiteren 15 Min. wurde die Lösung auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit

1.78 ml (21.4 mmol) 3-Buten-2-on (**231**) versehen. Daraufhin versetzte man mit 3.5 ml (27.8 mmol) TMSCl und ließ das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmen. Nach 12 h wurde die Suspension durch Celite filtriert. In einer anschließenden fraktionierten Destillation wurde **232** in einer Ausbeute von 1.89 g (62%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Sdp. (190 mbar): 64°C (Lit.^[232]:66°C, 200mbar).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.21 (9 H, s, Si(CH₃)₃), 4.33 (2 H, s, COTMS=CH₂), 5.06 (1 H, d, ³J = 10.5 Hz, CH=CH₂), 5.45 (1 H, ψ d, ³J = 17 Hz, CH=CH₂), 6.18 (1 H, dd, ³J₁ = 17 Hz, ³J₂ = 10.5 Hz, CH=CH₂).

8.2.1.3 [1,1-Bis(trifluoracetoxy)-iod]-benzol (**234**)^[139]

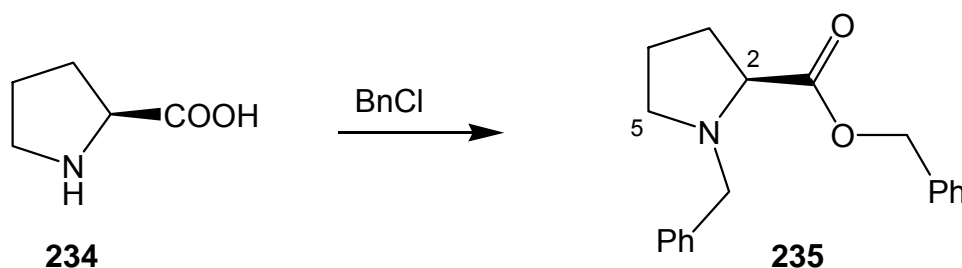


15 g (46.5 mmol) Iodbenzoldiacetat (**233**) wurden unter Erwärmen in 30 ml Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) aufgelöst. Im Anschluß ließ man das Produkt über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit wenig TFAA gewaschen. Nach Trocknen im HV erhielt man 10.7 g (24.9 mol, 54%) [1,1-Bis(trifluoracetoxy)-iod]-benzol (**234**), als farblosen kristallinen Feststoff.

Smp.: 121 - 124°C (Lit.^[139]: 124 - 126°C).

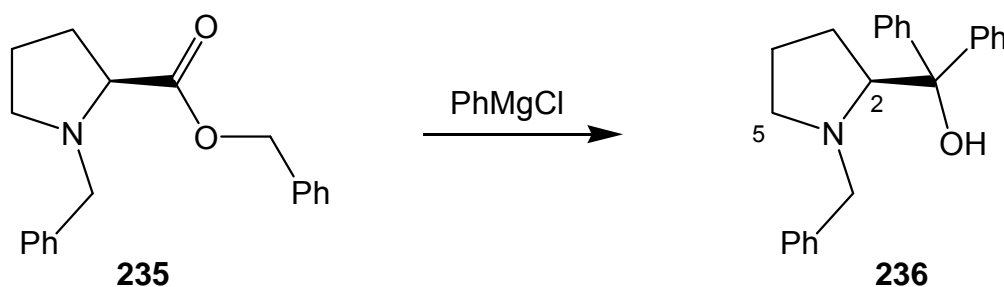
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7,59 (2 H, dd, 3J_1 = 7.75 Hz, 3J_2 = 7.75 Hz, H-3 & H-5), 7.72 (1 H, t, 3J = 7.5 Hz, H-4), 8.18 (2 H, d, 3J = 6.25 Hz, H-2 & H-6).

8.2.1.4 (S)-N-Benzyl-2-pyrrolidin-carbonsäure-benzylester (**235**)^[233]



Zu einer Lösung von 23.2 g L-Prolin (**234**) (200 mmol) und 42.0 g NaHCO₃ (2.5 eq, 500 mmol) in 300 ml DMF wurden bei 0°C 70.0 ml Benzylchlorid (2.5 eq, 500 mmol) zugetropft. Anschließend wurde 30 Min. bei RT gerührt, 4 h zum Rückfluß erhitzt und erneut bei RT für 12 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 300 ml Wasser gegeben, mit Toluol extrahiert (3 x 200 ml) und die vereinigten org. Phasen anschließend mit Wasser (4 x 250 ml) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Schließlich wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 59.2 g **235** (200 mmol, 99%) als wachsartigen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt wurde.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.78 - 2.20 (4 H, m, H-3 & H-4), 2.43 (1 H, m, H-5), 3.00 - 3.10 (1 H, m, H-5), 3.32 (1 H, m, H-2), 3.57 (1 H, d, 2J = 14.4 Hz, NCH₂), 3.96 (1 H, d, 2J = 14.4 Hz, NCH₂), 5.11 (1 H, d, 2J = 12.0 Hz, OCH₂), 5.15 (1 H, d, 2J = 12.0 Hz, OCH₂), 7.13 - 7.44 (10 H, m)

8.2.1.5 (S)-N-Benzyl-2-pyrrolidin-diphenylcarbinol (236)^[233]

Zu einer Lösung von 295 ml Phenylmagnesiumbromid (2.8 eq, 560 mmol, ~1.9 M in THF) in abs. THF wurde bei 0°C eine Lösung von 59.0 g (S)-N-Benzyl-2-pyrrolidin-carbonsäure-benzylester **235** (200 mmol) in 80 ml THF zugetropft. Anschließend wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Phenylmagnesiumbromid wurde unter Eiskühlung mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht (150 ml), die Lösung mit 50 ml 2M HCl versetzt und schließlich mit 2M NaOH-Lsg. neutralisiert. Die resultierende Suspension wurde mit EA extrahiert (4 x 300 ml) und die vereinten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Daraufhin wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Den Rückstand kristallisierte man aus EtOH um und erhielt 56.9 g **236** (166 mmol, 83%) als farblosen Feststoff.

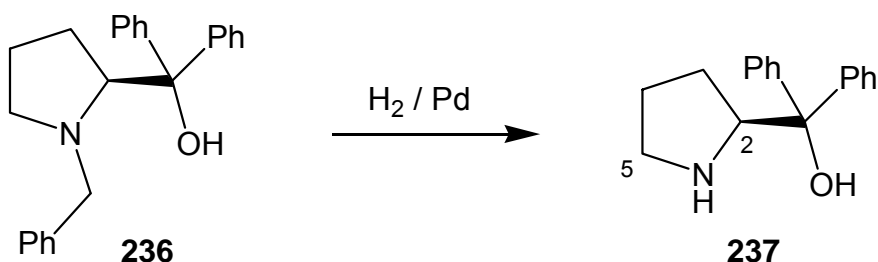
R_f (cHex / EA = 5 : 1): 0.71.

Smp.: 119 - 120°C (Lit.^[233]: 119 - 120°C).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 - 1.88 (3 H, m, H-3 & H-4), 1.92 - 2.08 (1 H, m, H-3), 2.36 - 2.48 (1 H, m, H-5), 2.91 - 3.00 (1 H, m, H-5), 3.11 (1 H, d, ²J = 12.9 Hz,

NCH₂), 3.33 (1 H, d, ²J = 12.9 Hz, NCH₂), 4.03 (1 H, m, H-2), 5.02 (1 H, br, OH), 7.07 - 7.49 (11 H, m), 7.60 - 7.85 (4 H, m).

8.2.1.6 (S)-2-Pyrrolidin-diphenylcarbinol (**237**)^[233]



In einem 2l-Kolben wurden 56 g **236** (163 mmol) und 1.9 g Palladium Katalysator (1 mol%, 1.7 mmol, 10% auf Al₂O₃) in einer Lösung von 1000 ml MeOH und 15 ml Eisessig suspendiert. Dann wurde 16 h unter einer H₂-Atmosphäre (p = 1 bar) bei RT gerührt. Der Palladium Katalysator wurde über Celite abfiltriert und die erhaltene Lösung im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde aus Heptan umkristallisiert. Man erhielt (S)-2-Pyrrolidin-diphenylcarbinol **237** als weißen kristallinen Feststoff (36.7 g, 145 mmol, 89%).

R_f (cHex / EA = 5 : 1): 0.07.

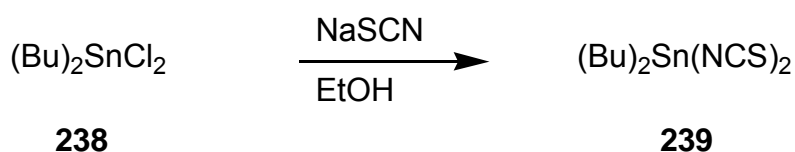
Smp.: 77 - 78°C (Lit.^[233]: 78 - 79°C).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 - 1.78 (4 H, m, H-3 & H-4), 2.93 - 3.08 (2 H, m, H-5), 4.27 (1 H, t, ³J = 7.6 Hz, H-2), 7.10 - 7.17 (4 H, m), 7.26 - 7.33 (2 H, m), 7.50 - 7.63 (4 H, m).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 25.6 (t, C-4), 26.3 (t, C-3), 46.8 (t, C-5), 64.6 (d, C-2), 77.1 (s, COH), 125.5 (d, 2 x C_{ar}), 125.8 (s, 2 x C_{ar}), 126.3 (s, C_{ar}), 126.4 (s, C_{ar}), 128.0 (d, 2 x C_{ar}), 128.3 (d, 2 x C_{ar}), 145.4 (s), 148.1 (s).

Drehwert: (c = 1.0, CHCl_3 , 20 °C), $[\alpha]_{589}^{\text{D}} = -67.2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{\text{D}} = -80.4^\circ$, $[\alpha]_{405}^{\text{D}} = -173.8^\circ$, $[\alpha]_{365}^{\text{D}} = -237.0^\circ$, $[\alpha]_{334}^{\text{D}} = +319.7^\circ$. (Lit.^[234]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87.5^\circ$, c = 1.16 in DCM)

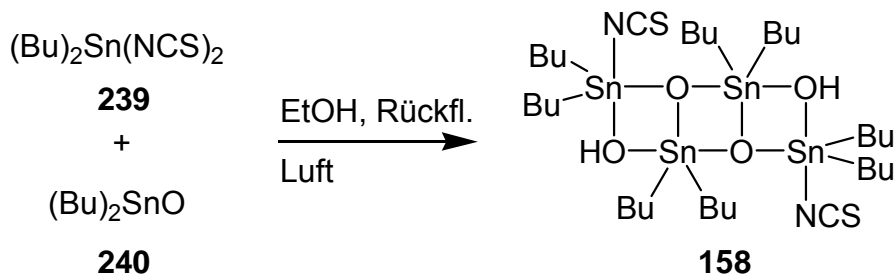
8.2.1.7 Di-*n*-butylzinn-diisothiocyanat (**239**)^[235]



Eine Lösung von 2.8 g (9.2 mmol) Di-*n*-butylzinn-dichlorid in 6 ml Ethanol wurde mit einer Lösung aus 1.6 g (2.15 eq, 19.8 mmol) Natriumisothiocyanat versetzt. Der sich sofort bildende Niederschlag aus NaCl wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisation aus Benzol wurden 1.55 g (4.4 mmol, 46%) **239** als weißer kristalliner Niederschlag erhalten.

Smp.: 142 - 143 °C (Lit.^[235]: 142 - 145 °C).

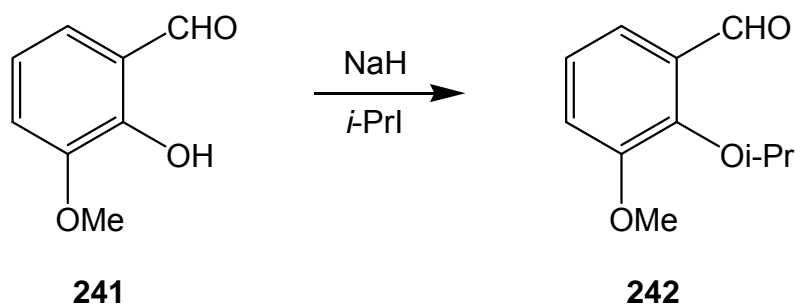
8.2.1.8 1-Hydroxy-3-(isothiocyanato)-tetrabutyl-distannoxan (**158**)^[141]



Eine Lösung von 1.55 g (4.4 mmol) Di-*n*-butylzinndiisothiocyanat (**239**) und 3.29 g (3 eq, 13.2 mmol) Di-*n*-butylzinnoxid (**240**) in 20 ml EtOH wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der resultierende weiße Feststoff mittels eines Mörsers sehr fein zerkleinert und für 24 h an der Luft stehen gelassen. Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan erhielt man 2.24 g (4.02 mmol, 91%) Otera's Distannoxan Katalysator **158** als weißen Feststoffe.

Smp.: 125 - 131 °C (Lit.^[141]: 120 - 130 °C).

8.2.1.9 2-Isopropoxy-3-methoxybenzaldehyd (**242**)^[171]



Eine Lösung von 3g (19.7 mmol) *o*-Vanilin (**241**) in 40 ml absolutiertem DMF bei 0°C wurde mit 568 mg NaH (1.2 eq, 23.7 mmol) versetzt und innerhalb von 1 h auf RT erwärmt. Anschließend wurde mit 3 ml (1.5 eq, 29.6 mmol) Isopropyliodid versetzt und das Reaktionsgemisch bei 50°C gerührt. Nach 36 h wurde die Lösung in 120 ml MTBE aufgenommen, 5 x mit 60 ml H₂O extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Konzentration im Vakuum gefolgt von Flash-Chromatographie auf Kieselgel (cHex / EA = 4 : 1) ergab 3.05 g **242** (80%) als farblose Flüssigkeit.

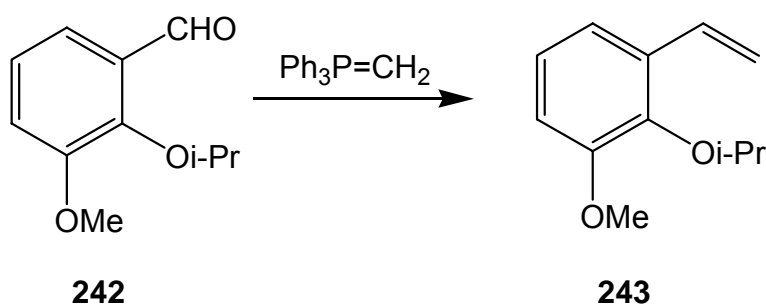
R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.45.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (6 H, d, ³J = 6.25 Hz, OCH(CH₃)₂), 3.86 (3 H, s, OCH₃), 4.61 (1 H, sept., ³J = 6.25 Hz, OCH(CH₃)₂), 5.24 (1 H, d, ³J = 11 Hz, CH=CH₂), 7.04 - 7.12 (2 H, m, H-4 & H-6), 7.4 (1 H, dd, ³J₁ = 6.5 Hz, ³J₂ = 3 Hz, H-5), 10.44 (1 H, s, H-7).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (q, OCH(CH₃)₂), 56.0 (q, OCH₃), 76.3 (d, OCH(CH₃)₂), 117.8 (d, C_{ar}), 119.0 (d, C_{ar}), 123.6 (d, C_{ar}), 130.9 (s, C-1), 150.6 (s, C_q), 153.2 (s, C_q), 190.9 (d, C-7).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 194 (M⁺, 5), 152 (90), 122 (15), 109 (25), 106, (100), 81 (10).

8.2.1.102-Isopropoxy-1-methoxy-3-vinylbenzol (**243**)^[171]



Zu einer Lösung von 2.53 g (7.09 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 40 ml THF bei 0°C wurde *tert*-BuOK (0.79 g, 7.09 mmol) gegeben und 15 Min. gerührt. Daraufhin fügte man 0.69 g (3.54 mmol) **242** hinzu, rührte weitere 5 Min. und quenchte schließlich durch Zugabe von 10 ml ges. NaCl-Lsg. Anschließend wurde die Suspension in 100 ml MTBE aufgenommen, 2 x mit 60 ml ges. NaCl-Lsg. extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel (cHex / EA = 6 : 1) ergab 625 mg (3.26 mmol, 92%) **243** als farbloses Öl.

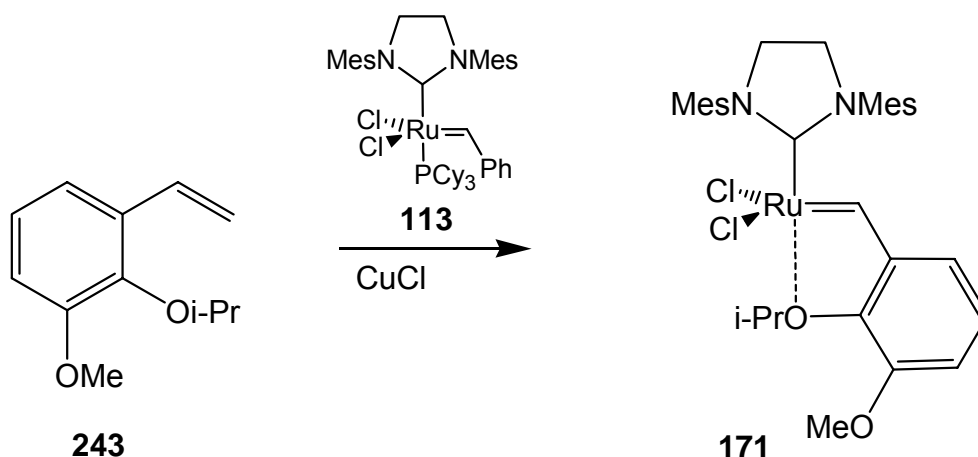
R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.58.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (6 H, d, ³J = 6.25 Hz, OCH(CH₃)₂), 3.82 (3 H, s, OCH₃), 4.41 (1 H, sept., ³J = 6.25 Hz, OCH(CH₃)₂), 5.24 (1 H, dd, ²J = 1.25 Hz, ³J = 11 Hz, CH=CH₂), 5.7 (1 H, dd, ²J = 1.25 Hz, ³J = 18 Hz, CH=CH₂), 6.8 Hz (1 H, dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{ar}), 6.99 (1 H, ψ t, ³J = 8 Hz, H_{ar}), 7.1 (1 H, dd, ³J₁ = 18 Hz, ³J₂ = 11 Hz, CH=CH₂), 7.14 (1 H, d, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{ar}).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 22.4 (q, OCH(CH₃)₂), 55.7 (q, OCH₃), 75.4 (d, OCH(CH₃)₂), 111.5 (d, C_{ar}), 114.2 (t, CH=CH₂), 117.6 (d, C_{ar}), 123.3 (d, C_{ar}), 132.1 (d, CH=CH₂), 132.6 (s, C-1), 144.6 (s, C_{ar}), 153.2 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 192 (M⁺, <5), 135 (55), 131 (30), 121 (35), 91 (30).

8.2.1.11 [1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]-dichloro-[(2-isopropoxy-3-methoxy-phenyl)-methylen]-ruthenium (**171**)^[171]

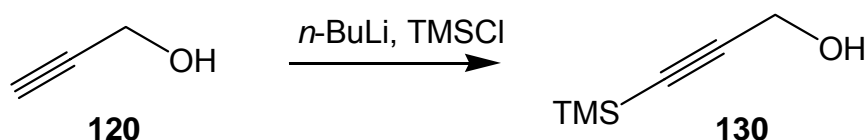


Eine Lösung von 22 mg (0.115 mmol) **243** in 7 ml DCM wurde mit 6.2 mg (0.063 mmol) CuCl und 48 mg (0.57 mmol) des Grubbs II-Katalysators **113** versetzt und 1 h bei 40°C gerührt. Daraufhin wurde das Gemisch konzentriert, in einem minimalen Volumen DCM gelöst und über Watte in einer Pasteurpipette filtriert. Anschließend wurde wiederum das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie auf Kieselgel (cHex / MTBE = 2 : 1) gereinigt. Es wurden 25 mg (66%) **171** als grüner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (1 H, d, ³J = 6.25 Hz, OCH(CH₃)₂), 2.41 (18 H, br, Mes-CH₃), 3.72 (3 H, s, OCH₃), 4.14 (4 H, s, NCH₂CH₂N), 5.69 (1 H, sept., ³J = 6.25 Hz, OCH(CH₃)₂), 6.5 (1 H, dd, ³J = 6.25 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H_{ar}), 6.8 (1 H, *ψ*t, ³J = 7.75 Hz, H_{ar}), 7.03 - 7.07 (5 H, m, Mes-H_{ar} & H_{ar}), (Ru=CHR nach Lit.^[171] außerhalb des Messbereiches bei 16.51 ppm).

8.2.2 Synthesenvorschriften zu Teil A, der Totalsynthese von Brefeldin A (3)

8.2.2.1 3-Trimethylsilyl-2-propin-1-ol (130)



Eine Lösung von 24.5 ml Propargylalkohol **120** (413 mmol) in 500 ml abs. THF wurde auf -78°C gekühlt und 620 ml einer *n*-BuLi-Lsg. (950 mmol, 2.3 eq, 1.54 molar in Hexan) zugetropft. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und rührte weitere 3 h. Dann wurde wiederum auf -78°C gekühlt, innerhalb von 5 Min. 120 ml (2.3 eq, 950 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben, auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die resultierende Suspension wurde vorsichtig mit 540 ml 1M HCl (1.3eq, 540 mmol) versetzt und 1 h gerührt. Die wässrige Phase wurde separiert und mit 3 x 200 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 50.2 g **130** (392 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit erhalten, die ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.31.

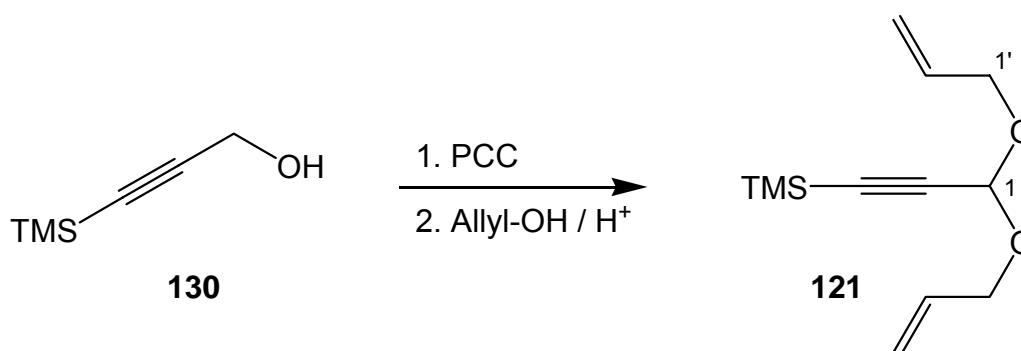
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3318 (br, OH), 2955 (m), 2896 (m), 2863 (m), 2174 (m, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1446 (m), 1406 (m), 1349 (m), 1247 (s), 1036 (s), 980 (s), 843 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.16 (9 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.72 (1 H, s, OH), 4.25 (2 H, s, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = -0.2 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 51.8 (t, C-1), 90.7 (s, C-2 / C-3), 103.9 (s, C-2 / C-3).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 113 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 75), 97 (30), 85 (100), 83 (65), 75 (90), 73 (75), 61 (30), 45 (45).

8.2.2.2 3,3-Diallyloxy-1-propynyltrimethylsilan (**121**)



Zu einer Suspension aus 126 g (1.5 eq, 588 mmol) PCC in 500 ml abs. DCM wurde bei 0°C eine Lösung von 50.2 g (392 mmol) **130** in 100 ml abs. DCM zugetropft. Nach beendeter Zugabe ließ man auf RT erwärmen und rührte für 2 h. Hierauf wurde die grüne Lösung über Kieselgel filtriert, wobei darauf zu achten war, daß der schwarze, zähflüssige Rückstand nicht auf das Kieselgel aufgetragen werden durfte (Blockade der Filtration!). Nachdem das DCM unter reduziertem Druck abdestilliert worden war, wurde das erhaltene gelbe Öl direkt in 600 ml Benzol aufgenommen. Dann wurden 270 ml (10 eq, 3.92 mol) Allylalkohol sowie 3.7 g *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (5 mol%, 19.6 mmol) hinzu gegeben und 16 h unter Abscheidung von Wasser (Wasserabscheider nach Dean-Stark) refluxiert. Im Anschluß wurde auf RT gekühlt, die *p*-Toluolsulfonsäure mit 3 g NaHCO_3 neutralisiert und die Suspension über Kieselgel filtriert. Nach Konzentration im Vakuum wurde der

Rückstand mittels Flash-Chromatographie auf Kieselgel (cHex / EA = 19 : 1) gereinigt. Es wurden 74.6 g (333 mmol, 85%) **121** als farbloses Öl erhalten.

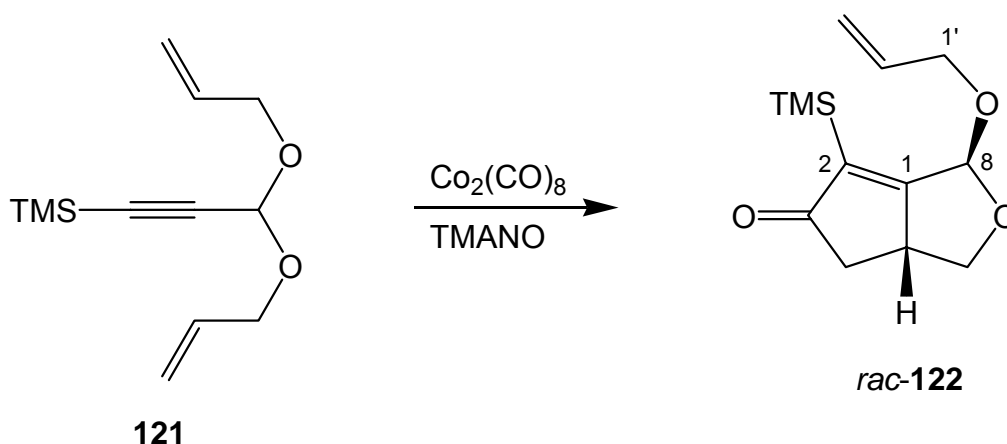
R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.46.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2959 (m), 2899 (m), 2867 (m), 1647 (w), 1423 (m), 1410 (m), 1322 (m), 1252 (s), 1098 (s), 1027 (s), 922 (s), 841 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.17 (9 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.06 (2 H, ddt, 2J = 12.5 Hz, 3J = 6 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 4.2 (2 H, ddt, 2J = 12.75 Hz, 3J = 5.75 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-1'), 5.18 (2 H, ddt, 3J = 10.25 Hz, 2J = 2.5 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.31 (1 H, ddt, 3J = 17 Hz, 2J = 3.25 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-3'), 5.31 (1 H, s, H-3), 5.92 (2 H, dddd, 3J_1 = 16.5 Hz, 3J_2 = 10.25 Hz, 3J_3 = 6.5 Hz, 3J_4 = 5.75 Hz, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ -0.6 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 66.1 (t, 2 x C-1'), 90.3 (d, C-1), 91.0 (s, C-2), 99.4 (s, C-3), 117.6 (t, 2 x C-3'), 133.9 (d, 2 x C-2').

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 207 (20), 167 (25), 125 (25), 111 (30), 97 (35), 83 (25), 73 (100), 57 (60).

8.2.2.3 (5*SR*, 8*RS*)-8-Allyloxy-2-trimethylsilyl-7-oxa-[3.3.0]-bicycloocten-1-en-3-on (rac-122)

In einem 5 l Dreihalskolben wurden 3 l abs. DCM, 216 g Molsieb 4 Å und 50 g (1.2 eq, 145 mmol) Dicobaltoctacarbonyl unter Ar vorgelegt. 27 g (120 mmol) **121** wurden hinzugegeben und die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde auf -20°C gekühlt, portionsweise über 10 Min. 81 g (9 eq, 1.08 mol) trockenes Trimethylamin-*N*-Oxid hinzugegeben und schließlich 10 Min. Luft durch die Lösung geleitet. Im Anschluß wurde auf RT erwärmt und für weitere 15 h an der Luft gerührt. Zum Entfernen der blauen bis violetten Cobalt-Nebenprodukte wurde zunächst über eine Kieselgelsäule mit DCM als Lösungsmittel filtriert. Nach Konzentrieren im Vakuum wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit cHex / EA (4 : 1) gereinigt. Man erhielt 21.8 g (86.4 mmol, 72%) *rac*-**122**, einer weißen wachsartigen Substanz.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.14.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (m), 2894 (m), 1700 (s), 1639 (s), 1456 (w), 1409 (m), 1317 (m), 1246 (s), 1125 (s), 1073 (s), 1042 (s), 996 (s), 980 (s), 898 (s), 835 (s).

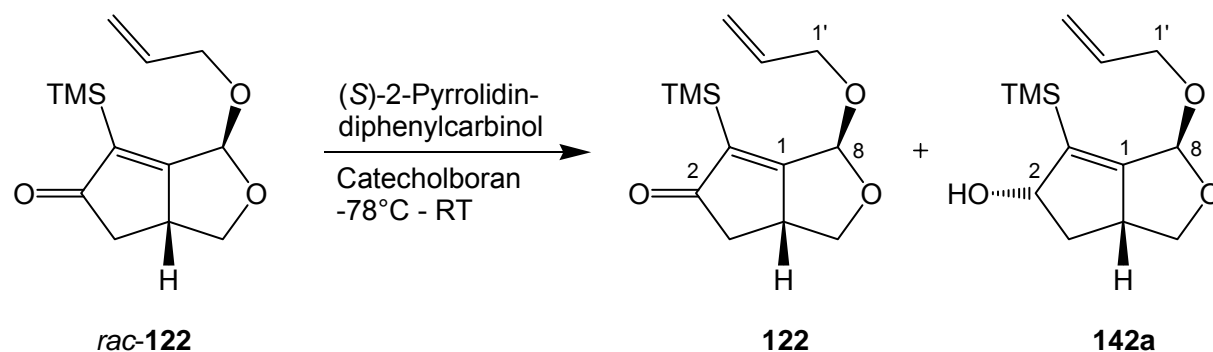
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.20 (9 H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.01 (1 H, dd, 2J = 17.5 Hz, 3J = 3.75 Hz, H-6), 2.65 (1 H, dd, 2J = 17.5 Hz, 3J = 4 Hz, H-6), 3.67 - 3.52 (2 H, m, H-4 & H-5), 4.09 (1 H, ddt, 2J = 12.5 Hz, 3J = 6.5 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 4.28 (1 H, ddt, 2J = 12.5 Hz, 3J = 5.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-1'), 4.34 - 4.39 (1 H, m, H-4), 5.21 (1 H, ddt, 3J = 10.5 Hz, 2J = 3.0 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.3 (1 H, ddt, 3J = 17.25 Hz, 2J = 3.0 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-3'), 5.57 (1 H, s, H-2), 5.92 (1 H, dddd, 3J_1 = 17.25 Hz, 3J_2 = 10.25 Hz, 3J_3 = 6.5 Hz, 3J_4 = 5.5 Hz, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 1.5 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 41.7 (t, C-6), 42.6 (d, C-5), 68.8 (t, C-4 / C-1'), 71.0 (t, C-4 / C-1'), 96.6 (d, C-2), 118.1 (t, C-3'), 133.8 (d, C-2'), 137.6 (d, C-8), 184.8 (s, C-1), 213.3 (s, C-7).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 211 (M^+ - Allyl, 30), 195 (M^+ - OAllyl, 20), 181 (25), 151 (15), 123 (70), 93 (30), 75 (50), 73 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$): 233.9615, gef. 233.962.

8.2.2.4 Kinetische Racenatspaltung von *rac*-122 : Herstellung von (+)-(5*R*, 8*S*)-8-Allyloxy-2-trimethylsilyl-7-oxa-[3.3.0]-bicycloocten-1-en-3-on (122)



Zu 15.85 g (62.9 mmol) des zuvor azeotrop getrockneten Ketons **rac-122** wurde eine Lösung von 3.18 g (20 mol%, 12.58 mmol) frisch hergestelltem (S)-Me-CBS-Kat. in 280 ml abs. Toluol gegeben, auf -78°C gekühlt und anschließend für 30 Min. gerührt. Daraufhin wurden innerhalb von 5 Min. 44 ml Catecholboran-Lsg. (0.7 eq, 1M in THF) zugetropft und das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 6 h wurde eine Probe entnommen und der Fortschritt der Racematspaltung auf einer chiralen GC (Hydrodex β -PM, 130°C, isotherm, 15 psi H₂) überprüft. Wurde der gewünschte ee-Wert nicht erreicht, wurde eine entsprechende Menge Catecholboran-Lsg. (1.7 eq des ungewünschten Ketongehalts) bei -78°C injiziert und die entsprechende Reaktionsführung wiederholt. Zur Beendigung der Reaktion wurde durch Zugabe von 400 ml 2M KOH gequencht und für weitere 30 Min. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EA (4 x 200 ml) extrahiert. Dann wurden die vereinigten org. Phasen mit 2M KOH-Lsg. (2 x 250 ml), ges. NH₄Cl-Lsg. (2 x 250 ml) und ges. CuSO₄-Lsg. (2 x 250 ml) gewaschen. Anschließende Wiederholung des Waschvorganges wurde durch Waschen mit ges. NaCl-Lsg. (2 x 250 ml) beendet. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet und schließlich das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie auf Kieselgel mit cHex / EA (4 : 1) als Eluenten. Es wurden 4.6 g (18.3 mmol, 29%, >99% ee) des gewünschten Ketons **122** sowie 8.4 g (33.1 mmol, 54% ca. 80% ee) **142a** als farbloses Öl erhalten .

Drehwert: (>99%ee, c = 1.303, CHCl₃, 20°C), $[\alpha]_{589} = + 288.4^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 338.2^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 514.2^\circ$, $[\alpha]_{365} = - 271.7^\circ$, $[\alpha]_{334} =$ kein Durchlaß.

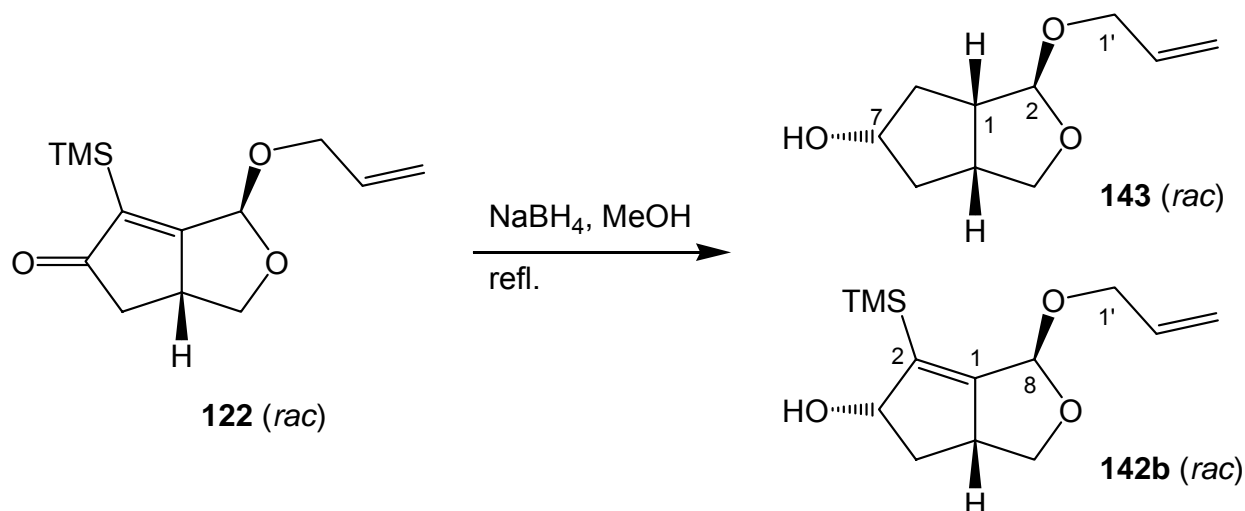
GC (Hydrodex β -PM, 130°C, isotherm, 0.6 bar H₂):

R_t (*ent*-**122**): 22.39 Min.

R_t (**122**): 22.79 Min.

8.2.2.5 (1*SR*, 2*SR*, 5*RS*, 7*SR*)-2-Allyloxy-3-oxa-[3.3.0]-bicyclooctan-7-ol

(rac-143) und

(3*SR*, 5*RS*, 8*SR*)-8-Allyloxy-7-oxa-[3.3.0]-bicyclooct-1-ene-3-ol (rac-142b)

Eine refluxierende Lösung von 8 g *rac*-**122** (31.7 mmol) in 100 ml MeOH wurde vorsichtig portionsweise mit 3 g NaBH_4 (2.5 eq, 79.4 mmol) versetzt. Anschließend wurde weitere 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsgemisch auf RT gekühlt und nach weiteren 20 Min. wurde überschüssiges NaBH_4 mit Aceton gequencht. Die resultierende Lösung wurde schließlich mit soviel Kieselgel 60 (230 - 400 mesh) versetzt, daß nach Einengen im Vakuum ein feines Pulver erhalten wurde. Nach Flash-Chromatographie (cHex / EA = 2 : 1 \rightarrow 1 : 1) erhielt man 3.75 g *rac*-**143** (64%) und 1.52 g *rac*-**142b** (19%) als farblose Öle.

rac-**143**: R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.36.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3397 (br, OH), 2953 (m), 2878 (m), 1458 (m), 1423 (m), 1347 (m), 1206 (m), 1187 (m), 1058 (s), 984 (s), 924 (s), 839 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 - 1.74 (2 H, m), 1.93 - 2.01 (2 H, m), 2.62 - 2.85 (3 H, m), 3.75 (1 H, dd, ²J = 8.75 Hz, ³J = 1.25 Hz, H-4), 3.90 (1 H, ddt, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.25 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1'), 4.00 (1 H, dd, ²J = 8.75 Hz, ³J = 6.75 Hz, H-4), 4.10 (1H, m, H-7), 4.11 (1 H, ddt, ²J = 12.8 Hz, ³J = 5.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H-1'), 4.98 (1 H, s, H-2), 5.15 (1 H, ddt, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.25 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-3'), 5.25 (1 H, ddt, ³J = 17.25 Hz, ²J = 1.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, H-3'), 5.88 (1 H, dddd, ³J₁ = 17.25 Hz, ³J₂ = 10.4 Hz, ³J₃ = 6.25 Hz, ³J₄ = 5.5 Hz, H-2').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 39.9 (t, C-8), 40.4 (d, C-5), 42.7 (t, C-6), 48.9 (d, C-1), 67.7 (t, C-1'), 73.1 (t, C-4), 73.8 (d, C-7), 109.2 (d, C-2), 117.1 (t, C-3'), 134.2 (d, C-2').

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 147 (5), 143 (M⁺ - Allyl, 5), 127 (M⁺ - OAllyl, 70), 109 (60), 98 (40), 87 (15), 81 (100), 69 (45), 67 (60).

rac-142b:

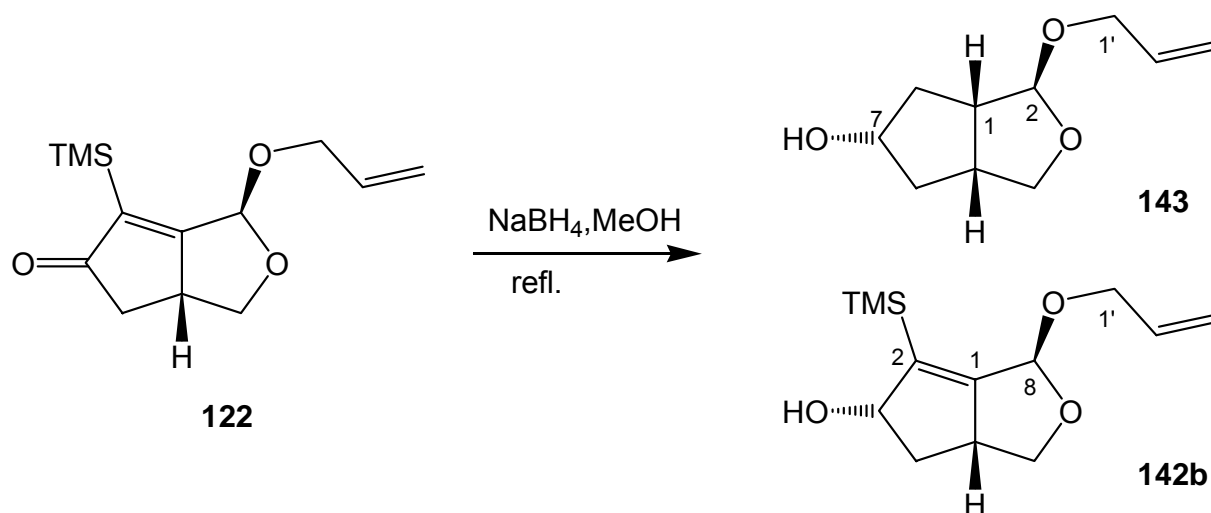
R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.52.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3453 (br, OH), 2952 (m), 2886 (m), 1656 (s), 1442 (s), 1353 (m), 1323 (m), 1245 (s), 1211 (m), 1107 (s), 1063 (s), 987 (s), 935 (s), 836 (s), 763 (m), 7532 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (9 H, s, Si(CH₃)₃), 1.17 - 1.29 (1 H, m), 1.57 (1 H, d, J = 8.75 Hz, OH), 2.65 - 2.75 (1 H, m), 3.14 - 3.28 (1 H, m), 3.43 (1 H, dd, ³J₁ = 8.25 Hz, ³J₁ = 8.25 Hz, H-4), 4.00 (1 H, ddt, ²J = 12.25 Hz, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1'), 4.19 (1 H, ddt, ²J = 12.25 Hz, ³J = 5.5 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1), 4.21 (1 H, dd, ³J₁ = 8.25 Hz, ³J₁ = 8.25 Hz, H-4), 5.12 - 5.22 (1 H, m, H-7), 5.18 (1 H, ddt, ³J = 10.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, H-3'), 5.27 (1 H, ddt, ²J = 17.25 Hz, ³J = 3.25 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, H-3'), 5.34 (1 H, s, H-2), 5.91 (1 H, dddd, ³J₁ = 17.25 Hz, ³J₂ = 10.25 Hz, ³J₃ = 6.5 Hz, ³J₄ = 5.75 Hz, H-2').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = - 0.5 (q, Si(CH₃)₃), 44.4 (t, C-6), 46.5 (d, C-5), 68.3 (t, C-4 / C-1'), 72.2 (t, C-4 / C-1'), 87.7 (d, C-3), 97.3 (s, C-2), 117.8 (t, C-3'), 134.3 (d, C-2'), 140.3 (d, C-8), 156.9 (s, C-1).

8.2.2.6 (+)-(1S, 2S, 5R, 7S)-2-Allyloxy-3-oxa-[3.3.0]-bicyclooctan-7-ol (143)
und
(+)-(3S, 5R, 8S)-8-Allyloxy-7-oxa-[3.3.0]-bicyclooct-1-en-3-ol (142b)



Durchführung siehe 8.2.2.5

Ausbeute: **143**: 59%

142b: 15%

143:

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.36.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (br, OH), 2953 (s), 2878 (s), 1645 (s), 1458 (m), 1423 (m), 1347 (s), 1205 (m), 1186 (m), 1059 (s), 983 (s), 924 (s), 839 (s).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 - 1.65 (2 H, m), 1.9 - 2.04 (2 H, m), 2.55 - 2.79 (2 H, m), 3.01 (1 H, d, ³J = 9.25 Hz, OH), 3.69 (1 H, dd, ²J = 8.75 Hz, ³J = 1.25 Hz, H-4), 3.86 (1 H, ddt, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.25 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1'), 3.94 (1 H, dd, ²J = 8.75 Hz, ³J = 6.75 Hz, H-4), 4.01 (1H, m, H-7), 4.06 (1 H, ddt, ²J = 12.8 Hz, ³J = 5.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H-1'), 4.93 (1 H, s, H-2), 5.11 (1 H, ddt, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.25 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-3'), 5.20 (1 H, ddt, ³J = 17.25 Hz, ²J = 1.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, H-3'), 5.88 (1 H, dddd, ³J₁ = 17.25 Hz, ³J₂ = 10.4 Hz, ³J₃ = 6.25 Hz, ³J₄ = 5.5 Hz, H-2').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 39.8 (t, C-8), 40.3 (d, C-5), 42.6 (t, C-6), 48.8 (d, C-1), 67.7 (t, C-1'), 73.0 (t, C-4), 73.7 (d, C-7), 109.2 (d, C-2), 117.0 (t, C-3'), 134.2 (d, C-2').

Drehwert: (c = 1.057, CHCl₃, 20°C): $[\alpha]_{589} = + 154.8^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 182.4^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 357.2^\circ$, $[\alpha]_{365} = + 450.8^\circ$, $[\alpha]_{334} = + 552.3^\circ$.

142b:

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.52.

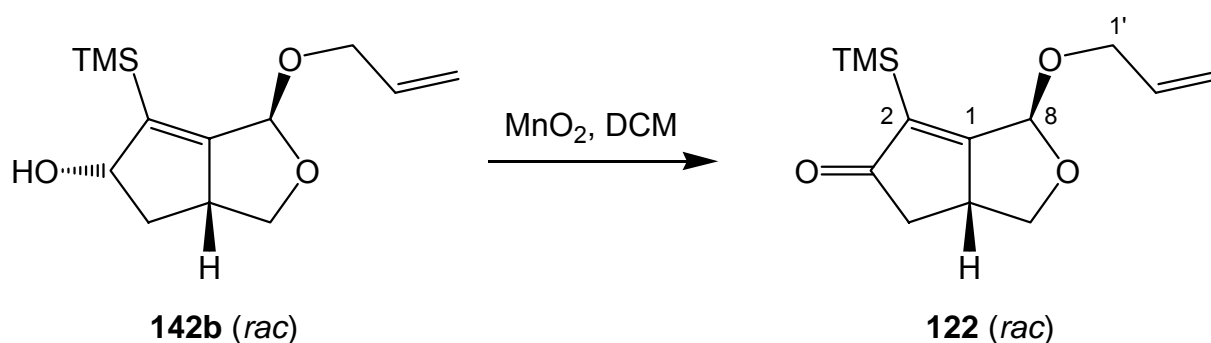
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3436 (br, OH), 2950 (m), 2880 (m), 1442 (w), 1323 (m), 1245 (s), 1210 (m), 1151 (m), 1107 (m), 1064 (s), 988 (s), 929 (s), 835 (s), 752 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (9 H, s, Si(CH₃)₃), 1.16 - 1.28 (1 H, m), 2.03 (1 H, br, OH), 2.67 - 2.74 (1 H, m, H-6), 3.14 - 3.28 (1 H, m), 3.43 (1 H, dd, ³J₁ = 8 Hz, ³J₂ = 8 Hz, H-4), 4.00 (1 H, ddt, ²J = 12.25 Hz, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1'), 4.19 (1 H, ddt, ²J = 12.25 Hz, ³J = 5.5 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1), 4.21 (1 H, dd, ³J₁ = 8.25 Hz, ³J₁ = 8.25 Hz, H-4), 5.13 - 5.19 (2 H, m, H-3' & H-8), 5.26 (1 H, ddt, ²J = 17.25 Hz, ³J = 3.25 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, H-3'), 5.39 (1 H, s, H-2), 5.90 (1 H, dddd, ³J₁ = 17.25 Hz, ³J₂ = 10.25 Hz, ³J₃ = 6.5 Hz, ³J₄ = 5.75 Hz, H-2').

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.5$ (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 44.4 (t, C-6), 46.5 (d, C-5), 68.3 (t, C-4 / C-1'), 72.2 (t, C-4 / C-1'), 87.7 (d, C-3), 97.3 (s, C-2), 117.8 (t, C-3'), 134.3 (d, C-2'), 140.3 (d, C-8), 156.9 (s, C-1).

Drehwert: ($c = 0.75$, CHCl_3 , 20°C): $[\alpha]_{589} = +251.3^\circ$, $[\alpha]_{546} = +300.9^\circ$, $[\alpha]_{405} = +651.0^\circ$, $[\alpha]_{365} = +885.6^\circ$, $[\alpha]_{334} = +1191^\circ$.

8.2.2.7 (5*SR*, 8*RS*)-8-Allyloxy-2-trimethylsilyl-7-oxa-[3.3.0]-bicycloocten-1-en-3-on (*rac*-**142b**)

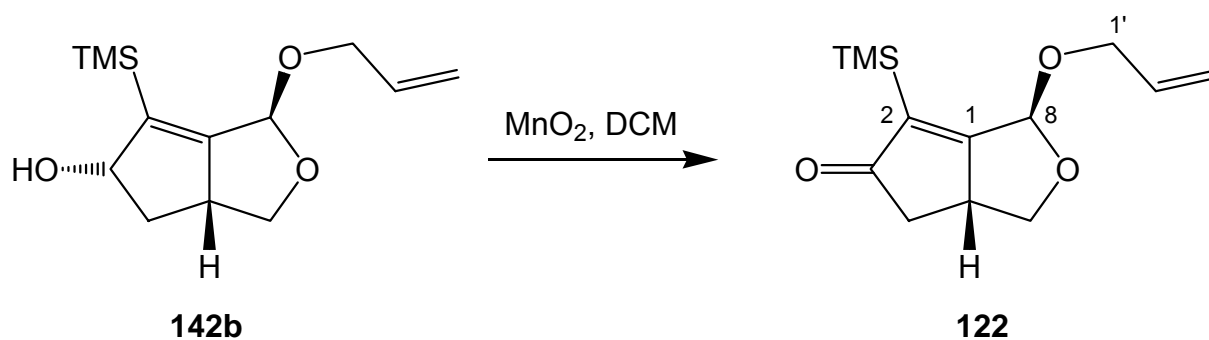


In einem 500 ml Schlenkkolben wurden 84 g MnO_2 (10 wt.eq, 90% Reinheit, auf Aktivkohle) in 120 ml abs. DCM suspendiert und auf 0°C gekühlt. Hierzu wurde eine Lösung von 8.4 g (33.1 mmol) *rac*-**142b** in 30 ml abs. DCM langsam zugetropft. Die Suspension wurde langsam auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Im Anschluß wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 7.54 g (29.9 mmol, 90%) *rac*-**122** mit einer Reinheit $> 97\%$ (nach GC) als weiße wachsartige Substanz.

GC (Optima1-MS, 50°C 2 Min. $\rightarrow 25^\circ / \text{Min.} \rightarrow 300^\circ\text{C}$ 5 Min., 1.08 bar H_2):

R_t (*rac*-**122**): 8.71 Min.

8.2.2.8 (+)-(5*R*, 8*S*)-8-Allyloxy-2-trimethylsilyl-7-oxa-[3.3.0]-bicycloocten-1-en-3-on (122)

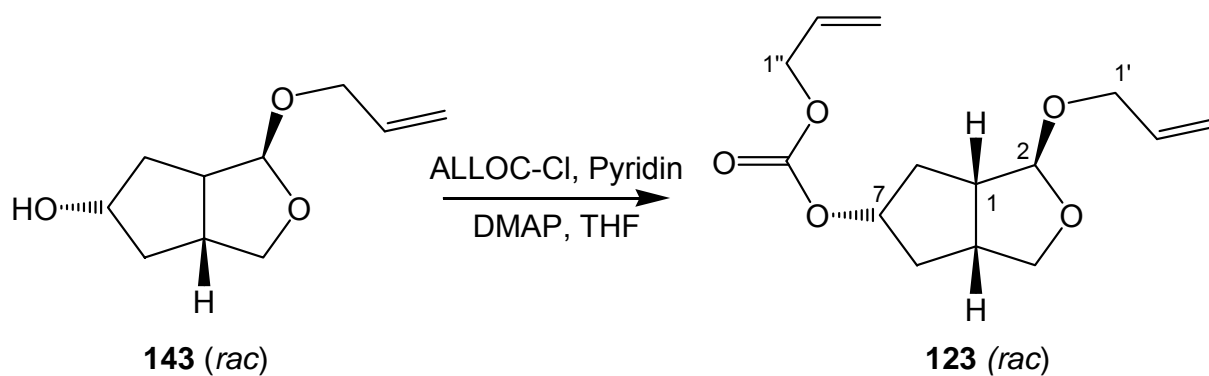


Durchführung siehe 8.2.2.7
91% Ausbeute

GC (Optima1-MS, 50°C 2 Min. → 25° / Min. → 300°C 5 Min., 1.08 bar H₂):

R_t (**122**): 8.76 Min., Reinheit >97%.

8.2.2.9 (1*SR*, 2*SR*, 5*RS*, 7*SR*)-2-Allyloxy-3-oxa-7-allyloxycarbonyl-[3.3.0]-bicyclooctan (*rac*-123)



3.75 g (20.38 mmol) *rac*-**143** wurden in 50 ml abs. THF gelöst, mit 3.3 ml Pyridin (2 eq, 40.73 mmol) sowie 249 mg DMAP (10 mol %, 2.38 mmol) versetzt und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 4.3 ml Chlorameisensäureallylester (2 eq, 40.73 mmol) zugetropft und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde über Celite abfiltriert und mit viel Et₂O (200 ml) gespült. Die org. Phase wurde danach mit 0.5 n HCl (3 x 80 ml) sowie ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Einengen im Vakuum ergab 5.09 g *rac*-**123** (18.99 mmol, 93%) als farbloses Öl.

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.61.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3080 (w), 2966 (m), 2880 (m), 1740 (s, CO), 1646 (m), 1447 (m), 1424 (m), 1379 (m), 1255 (s), 1195 (s), 1092 (s), 1059 (s), 982 (s), 925 (s), 791 (m).

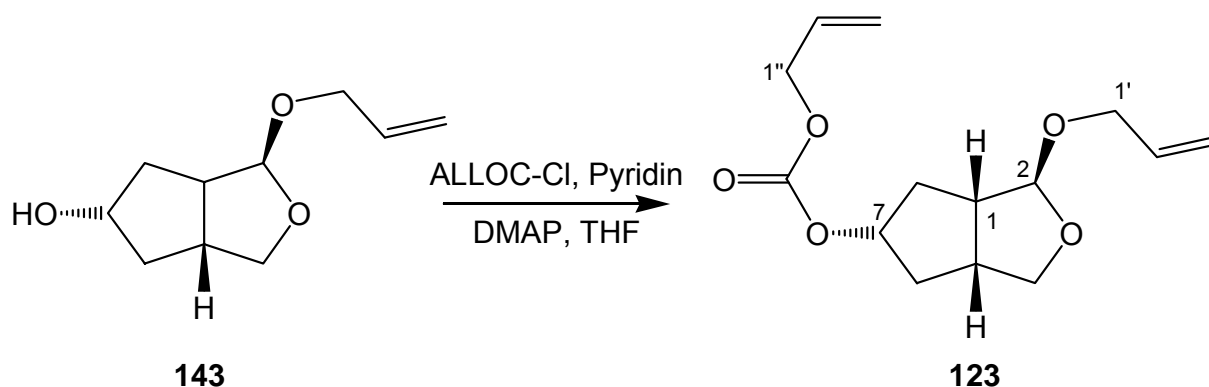
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 - 1.61 (2 H, m), 2.22 - 2.36 (2 H, m), 2.51 - 2.76 (2 H, m), 3.69 (1 H, dd, ²J = 8.75 Hz, ³J = 2.00 Hz, H-4), 3.87 (1 H, ddt, ²J = 12.75 Hz, ³J = 6 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-1'), 3.94 (1 H, dd, ²J = 8.75 Hz, ³J = 6.75 Hz, H-4), 4.1 (1 H, ddt, ²J = 12.75 Hz, ³J = 5.25 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H-1'), 4.56 (2 H, dt, ³J = 5.75 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, H-1''), 4.90 (1H, s, H-2), 5.11 (1 H, ddt, ³J = 10.25 Hz, ²J = 1.25 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-3'), 5.18 - 5.20 (1 H, m, H-3''), 5.25 - 5.27 (1 H, m, H-3''), 5.27 (1 H, ddt, ³J = 25 Hz, ²J = 1.25 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-3'), 5.79 - 5.96 (2 H, m, H-2' & H-2'').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 35.5 (t, C-8), 38.0 (t, C-6), 47.9 (t, C-1), 67.7 (t, C-1' / C-4), 68.3 (t, C-1' / C-4), 72.4 (t, C-1''), 79.2 (d, C-7), 108.4 (d, C-2), 117.0 (t, C-3'), 118.8 (t, C-3''), 131.6 (d, C-2''), 134.5 (d, C-2'), 154.6 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 211 (30, M⁺ - OAllyl), 182 (5), 137 (10), 125 (5), 109 (40), 80 (100), 67 (30).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für [M - OAllyl]⁺ (C₁₁H₁₅O₄): 211.0970, gef.: 211.097.

8.2.2.10 (+)-(1S, 2S, 5R, 7S)-2-Allyloxy-3-oxa-7-O-(allyloxycarbonyl)- [3.3.0]-bicyclooctan (123)



Durchführung siehe 8.2.2.9

Ausbeute: 90%

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.61.

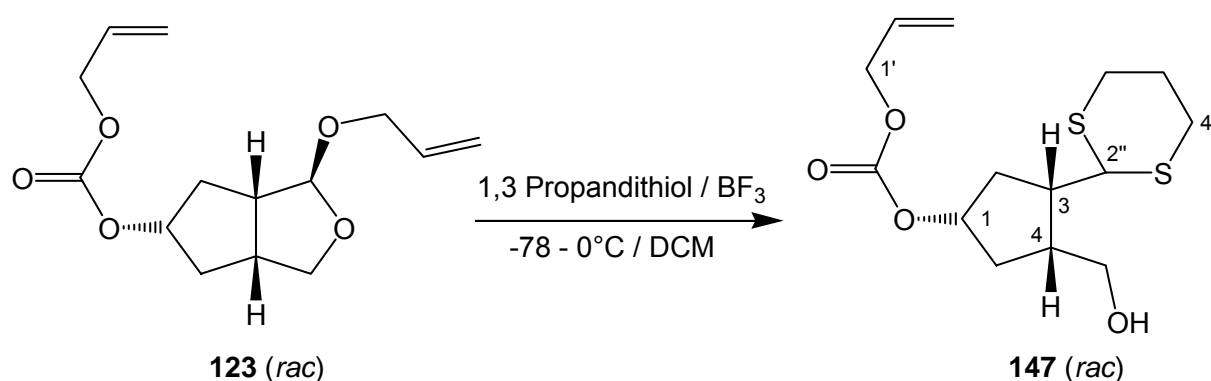
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3078 (w), 2966 (m), 2881 (m), 1739 (s, CO), 1646 (w), 1446 (m), 1425 (w); 1379 (m), 1253 (s), 1195 (m), 1092 (m), 1058 (s), 982 (s), 925 (s), 791 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.49 - 1.61 (2 H, m), 2.22 - 2.36 (2 H, m), 2.49 - 2.77 (2 H, m), 3.69 (1 H, dd, 2J = 8.75 Hz, 3J = 2.00 Hz, H-4), 3.88 (1 H, ddt, 2J = 12.75 Hz, 3J = 6 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 3.95 (1 H, dd, 2J = 8.75 Hz, 3J = 6.75 Hz, H-4), 4.1 (1 H, ddt, 2J = 12.75 Hz, 3J = 5.25 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-1'), 4.56 (2 H, dt, 3J = 5.75 Hz, 4J = 1.4 Hz, H-1''), 4.90 (1H, s, H-2), 5.12 (1 H, ddt, 3J = 10.25 Hz, 2J = 1.25 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.18 - 5.20 (1 H, m, H-3''), 5.25 - 5.27 (1 H, m, H-3''), 5.28 (1 H, ddt, 3J = 25 Hz, 2J = 1.25 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.79 - 5.96 (2 H, m, H-2' & H-2'').

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 35.5 (t, C-8), 38.0 (t, C-6), 47.9 (d, C-1), 67.7 (t, C-1' / C-4), 68.2 (t, C-1' / C-4), 72.4 (t, C-1''), 79.1 (d, C-7), 108.3 (d, C-2), 116.9 (t, C-3'), 118.7 (t, C-3''), 131.6 (d, C-2''), 134.5 (d, C-2'), 154.5 (s, CO).

Drehwert: (c = 1.303, CHCl_3 , 20°C), $[\alpha]_{589} = + 1.023^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 1.205^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 2.353^\circ$, $[\alpha]_{365} = + 3.000^\circ$, $[\alpha]_{334} = + 3.734^\circ$.

8.2.2.11 (1*SR*, 3*SR*, 4*RS*)-1-*O*-(Allyloxycarbonyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-hydroxy-methyl-cyclopentan (*rac*-147)



Zu einer Lösung von 2.81 g *rac*-**123** (10.5 mmol) und 1.27 ml (1.2 eq, 12.6 mmol) 1,3 Propandithiol in 60 ml abs. DCM wurden bei -78°C 1.98 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.5 eq, 15.75 mmol) zugetropft. Anschließend wurde bei -78°C für 2.5 h gerührt, das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt und für weitere 2 h gerührt. Nach Verdünnen mit DCM (100 ml) wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x 70 ml) extrahiert und mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen im Vakuum mit anschließender Flash-Chromatographie ($\text{cHex} / \text{EA} = 1 : 1$) ergab 2,9 g (87 %) *rac*-**147** als farbloses, hochviskoses Öl.

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.34.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3438 (br, OH), 2932 (m), 2893 (m), 2825 (w), 1734 (s, CO), 1646 (w), 1421 (m), 1378 (m), 1289 (s), 1249 (s), 1095 (m), 1029 (s), 962 (s), 872 (m), 789 (m).

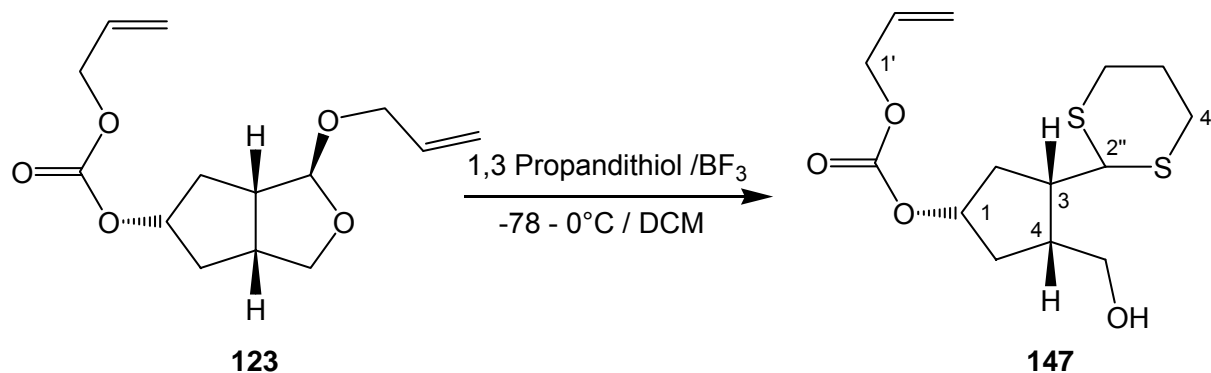
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.64 - 1.91 (3 H, m), 2.00 - 2.62 (6 H, m), 2.73 - 2.94 (4 H, m), 3.57 - 3.66 (1 H, m, CH₂OH), 3.81 - 3.89 (1 H, m, CH₂OH), 4.16 (1 H, d, ³J = 10.5 Hz, H-2''), 4.56 (2 H, dt, ³J = 5.75 Hz, ⁴J = 1.38 Hz, H-1'), 5.02 (1 H, dddd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 8 Hz, J₃ = 5.4 Hz, J₄ = 2.8 Hz, H-1), 5.22 (1 H, ddt, ³J = 10.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.38 Hz, H-3'), 5.30 (1 H, ddt, ³J = 17.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.38 Hz, H-3'), 5.88 (1 H, ddt, ³J₁ = 17.25 Hz, ³J₂ = 10.25 Hz, ³J₃ = 5.75 Hz, H-2').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 (t, C-5''), 30.2 (t, C-4'' & C-6''), 35.7 (t, C-2 / C-5), 36.0 (t, C-2 / C-5), 41.6 (d, C-4), 45.5 (d, C-3), 48.8 (d, C-2''), 62.5 (t, CH₂OH), 68.3 (t, C-1'), 77.9 (d, C-1), 118.9 (t, C-3'), 131.5 (d, C-2'), 154.4 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 318 (15, M⁺), 217 (5), 211 (25), 185 (10), 175 (20), 156 (5), 121 (10), 119 (100), 111 (20), 109 (25).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für [M]⁺ (C₁₄H₂₂O₄S₂): 318.0959, gef.: 318.0956.

8.2.2.12 (-)-(1*S*, 3*S*, 4*R*)-1-*O*-(Allyloxycarbonyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-hydroxymethyl-cyclopentan (147)



Durchführung siehe 8.2.2.11

Ausbeute: 83%

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.34.

Smp: 72°C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3445 (br), 2932 (m), 2893 (m), 2825 (w), 1738 (s, CO), 1646 (w), 1421 (m), 1378 (m), 1293 (s), 1254 (s), 1095 (m), 1030 (m), 962 (m), 871 (m), 790 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 - 1.91 (3 H, m), 1.99 - 2.39 (5 H, m), 2.43 - 2.54 (1 H, m), 2.72 - 2.93 (4 H, m), 3.55 - 3.65 (1 H, m, CH₂OH), 3.80 - 3.88 (1 H, m, CH₂OH), 4.14 (1 H, d, ³J = 10.5 Hz, H-2''), 4.54 (2 H, dt, ³J = 5.75 Hz, ⁴J = 1.38 Hz, H-1'), 5.00 (1 H, dddd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 8 Hz, J₃ = 5.4 Hz, J₄ = 2.8 Hz, H-1), 5.21 (1 H, ddt, ³J = 10.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.38 Hz, H-3'), 5.29 (1 H, ddt, ³J = 17.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.38 Hz, H-3'), 5.87 (1 H, ddt, ³J₁ = 17.25 Hz, ³J₂ = 10.25 Hz, ³J₃ = 5.75 Hz, H-2').

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 25.6 (t, C-5''), 30.1 (t, C-4'' & C-6''), 35.6 (t, C-2 / C-5), 35.9 (t, C-2 / C-5), 41.6 (d, C-4), 45.5 (d, C-3), 48.7 (d, C-2''), 62.4 (t, CH_2OH), 68.2 (t, C-1'), 77.9 (d, C-1), 118.8 (t, C-3'), 131.5 (d, C-2'), 154.4 (s, CO).

Drehwert: ($c = 0.945$, CHCl_3 , 20°C), $[\alpha]_{589} = -0.520^\circ$, $[\alpha]_{546} = -0.620^\circ$, $[\alpha]_{405} = -1.309^\circ$, $[\alpha]_{365} = -1.752^\circ$, $[\alpha]_{334} = -2.310^\circ$.

Elementar-Analyse (CHN): ber. (%): C: 52.80 H: 6.96;
 gef. (%): C: 52.51 H: 7.00.

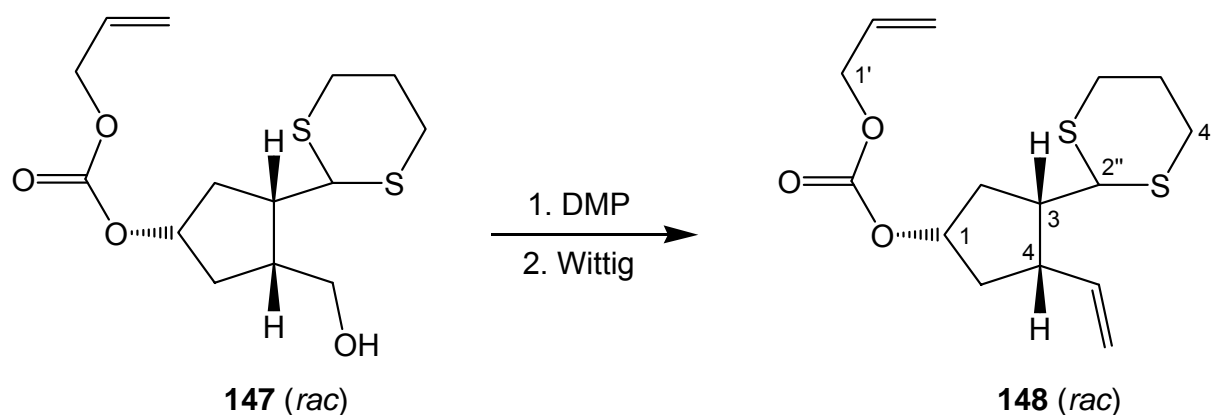
x-ray: crystal data and details of the structure determination:

Crystal Data

Formula	C ₉ H ₈ Fe O ₄
Formula Weight	236.00
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)
a, b, c [Angstrom]	7.5292(4) 11.9636(7) 22.1301(15)
V [Ang ³]	1993.4(2)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.573
Mu(MoKa) [/mm]	1.496
F(000)	960
Crystal Size [mm]	0.20 x 0.20 x 0.00
Data Collection	
Temperature (K)	100
Radiation [Angstrom] MoKa	0.71073
Theta Min-Max [Deg]	1.8, 27.0
Dataset	-9: 6 ; -9: 15 ; -28: 24
Tot., Uniq. Data, R(int)	8568, 4164, 0.059
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	3567
Refinement	
Nref, Npar	4164, 261

R, wR2, S	0.0478, 0.1283, 1.05
$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0658P)^2 + 1.6391P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Max. and Av. Shift / Error	0.41, 0.01
Flack x	0.01(3)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å ³]	-0.35, 0.94

8.2.2.13 (1*SR*, 3*SR*, 4*SR*)-1-*O*-(Allyloxycarbonyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-vinylcyclopentan (*rac*-148)



Eine Lösung von 0.9 g *rac*-**147** (2.84 mmol) in 40 ml absolutem DCM wurde mit 8.6 ml (1.4 eq, 4 mmol) einer Dess-Martin Periodinan-Lsg. (~0.46 molar in DCM) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Dann wurde dem Reaktionsgemisch 40 ml einer wässrigen, 10 %igen NaHCO₃ / Na₂SO₃-Lsg. (Verhältnis 1 : 1) hinzugefügt und nochmals für 5 Min. kräftig gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (1 x 30 ml). Die vereinten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in wenig cHex / EA (1 : 1) aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Aldehyd *rac*-**151** wurde sofort in 25 ml abs. THF aufgenommen und weiter umgesetzt. Hierzu wurden 1.1 g (1 eq, 2.84 mmol) Methyl-

triphenylphosphoniumbromid in 40 ml abs. THF gelöst, in einem Eisbad auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit 1.84 ml (0.95 eq, 2.87 mmol) einer *n*-BuLi-Lsg. (~1.57M in Hexan) versetzt. Nach 30 Min. rühren wurde auf -78°C gekühlt und Aldehyd *rac*-**151** via Transferkanüle langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 30 Min. bei -78°C gerührt, innerhalb von 1 h auf RT erwärmt und weitere 30 Min. bei RT gerührt. Schließlich wurde die Lösung in MTB-Ether (70 ml) aufgenommen und 2 x mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Dann wurde die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie auf Kieselgel mit Pent. / Et₂O (6 : 1) als Eluenten führte zu 0.62 g (1.97 mmol, 70 %) *rac*-**148** als farbloses, hochviskoses Öl.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.46.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930 (m), 2893 (m), 2358 (w), 2341 (w), 1738 (s, CO), 1421 (m), 1357 (m), 1249 (s), 1193 (m), 1074 (m), 994 (s), 966 (s), 908 (s), 789 (s).

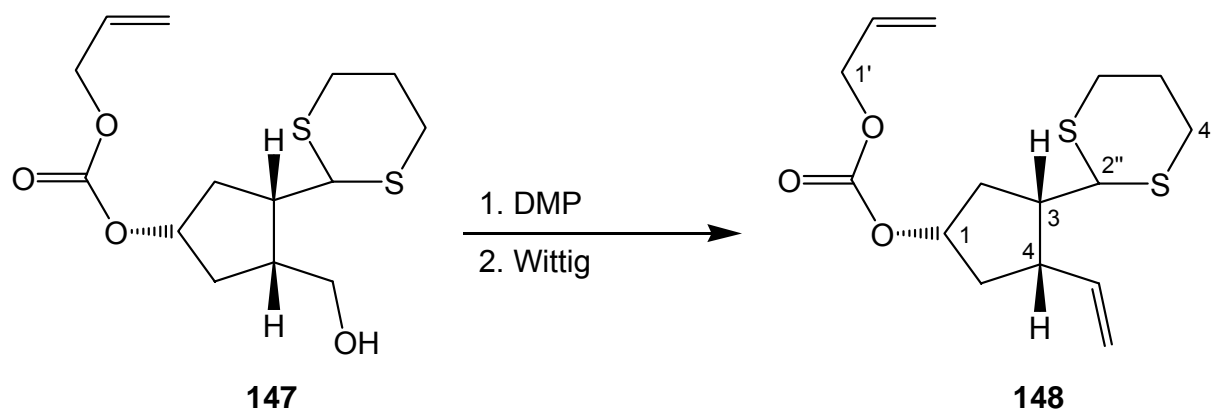
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 - 1.92 (3 H, m), 1.99 - 2.25 (3 H, m), 2.47 - 2.58 (1 H, m), 2.72 - 2.90 (5 H, m), 3.86 (1 H, d, ³J = 10.75 Hz, H-2''), 4.58 (2 H, dt, ³J = 5.75 Hz, ⁴J₁ = 1.25 Hz, H-1'), 5.02 - 5.21 (3 H, m, H-1 & VinylCH₂), 5.25 (1 H, ddt, ³J = 10.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-3'), 5.33 (1 H, ddt, ³J = 17.25 Hz, ²J = 3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H-3'), 5.84 - 5.99 (2 H, m, H-2' & VinylCH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (t, C-5''), 29.7 (t, C-4'' / C-6''), 29.9 (t, C-4'' / C-6''), 35.3 (t, C-2 / C-5), 38.3 (t, C-2 / C-5), 44.0 (d, C-4), 46.7 (d, C-3), 48.9 (d, C-2''), 68.3 (t, C-1'), 78.1 (d, C-1), 117.1 (t, VinylCH₂), 118.9 (t, C-3'), 131.6 (d, C-2'), 136.5 (d, VinylCH), 154.5 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 314 (M⁺, 5), 213 (5), 212 (10), 171 (15), 146 (5), 137 (10), 121 (10), 119 (100), 106 (15).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für [M]⁺ (C₁₅H₂₂O₃S₂): 314.101, gef.: 314.1010.

8.2.2.14 (-)-(1S, 3S, 4S)-1-O-(Allyloxycarbonyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)-4-vinylcyclopentan (148)



Durchführung siehe 8.2.2.13

Ausbeute: 70%

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.46.

Smp: 56°C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935 (w), 2891 (w), 2361 (w), 2334 (w), 1738 (s, CO), 1420 (m), 1356 (w), 1249 (s), 1191 (m), 1074 (w), 990 (m), 965 (m), 908 (m), 789 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 - 1.91 (3 H, m), 1.98 - 2.24 (3 H, m), 2.51 (1 H, m), 2.68 - 2.89 (5 H, m), 3.85 (1 H, d, ³J = 10.75 Hz, H-2''), 4.57 (2 H, dt, ³J = 5.75 Hz, ⁴J₁ = 1.25 Hz, H-1'), 5.00 - 5.19 (3 H, m, H-1 & VinylCH₂), 5.23 (1 H, ddt, ³J = 10.25 Hz, ²J = 2.75 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, H-3'), 5.31 (1 H, ddt, ³J = 17.25 Hz, ²J = 3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H-3'), 5.82 - 5.98 (2 H, m, H-2' & VinylCH).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 25.7 (t, C-5''), 29.6 (t, C-4'' / C-6''), 29.9 (t, C-4'' / C-6''), 35.3 (t, C-2 / C-5), 38.3 (t, C-2 / C-5), 39.9 (d, C-4), 46.7 (d, C-3), 48.9 (d, C-2''), 68.2 (t, C-1'), 78.0 (d, C-1), 117.0 (t, VinylCH₂), 118.9 (t, C-3'), 131.6 (d, C-2'), 136.4 (d, VinylCH), 154.5 (s, CO).

Elementar-Analyse (CHN): ber. (%): C: 57.29 H: 7.05;
 gef. (%): C: 57.51 H: 7.04.

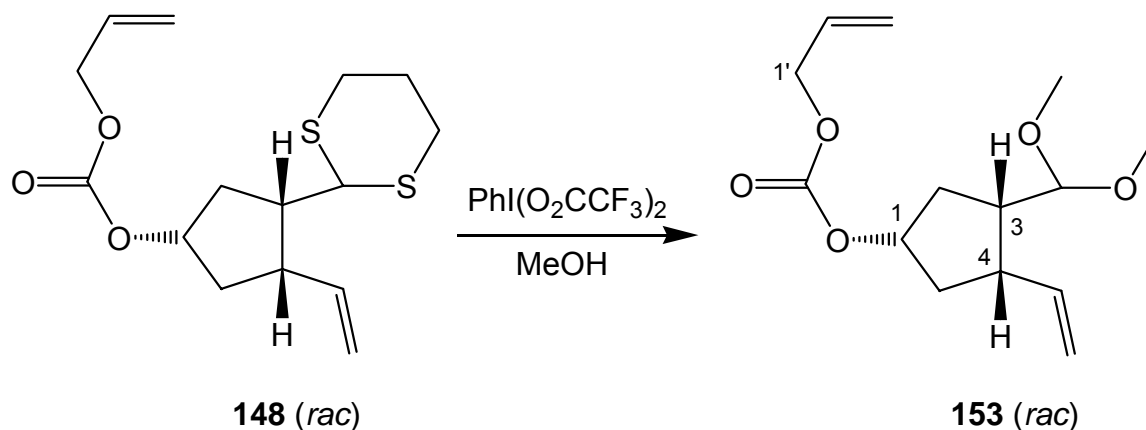
Drehwert: (c = 1.074, CHCl_3 , 20°C), $[\alpha]_{589} = -30.3^\circ$, $[\alpha]_{546} = -36.3^\circ$, $[\alpha]_{405} = -77.3^\circ$, $[\alpha]_{365} = -102.7^\circ$, $[\alpha]_{334} = -132.1^\circ$.

x-ray: Crystal data and details of the structure refinement:

Empirical formula	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ S ₂	
Formula weight	314.45	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	orthorhombic, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 6.436(1) Å	alpha = 90 deg.
	b = 9.937(1) Å	beta = 90 deg.
	c = 24.538(1) Å	gamma = 90 deg.
Volume	1569.3(3) Å ³	
Z, Calculated density	1.331 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.344 mm ⁻¹	
F(000)	672	
Crystal size	0.30 x 0.25 x 0.20 mm	
Theta range for data collection	1.66 to 27.00 deg.	
Limiting indices	-7 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 12, -31 ≤ l ≤ 23	
Reflections collected / unique	7562 / 3343 [R(int) = 0.0592]	
Reflection observed [$I > 2\sigma(I)$]	2485	
Completeness to theta = 27.00	99.0 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3343 / 0 / 270	

Goodness-of-fit on F^2	0.975
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0448$, $wR_2 = 0.0588$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0795$, $wR_2 = 0.0667$
Largest diff. peak and hole	0.302 and -0.265 e. \AA^{-3}

8.2.2.15 (1SR, 3SR, 4SR)-1-O-(Allyloxycarbonyl)-3-dimethoxymethyl-4-vinylcyclo-pentan (rac-153)



Eine Lösung von 420 mg *rac*-**148** (1.34 mmol) in 8 ml abs. MeOH wurde mit 863 mg (Trifluoracetoxy)-Iodbenzol (1.5 eq, 2 mmol) versetzt und 25 Min. bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 ml) gegeben und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (3 x 15 ml). Die vereinten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Chromatographie mittels rotierender DC (cHex / EA = 4 : 1) wurden 295 mg *rac*-**153** (1.09 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071 (w), 2982 (w), 2936 (w), 2901 (w), 2826 (w), 1741 (s, CO), 1377 (m), 1361 (w), 1293 (m), 1255 (s), 1194 (m), 1140 (m), 1058 (m), 959 (m), 791 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.61 - 1.79 (2 H, m), 2.10 - 2.31 (3 H, m), 2.61 - 2.72 (1 H, m), 3.25 (3 H, s, OCH_3), 3.28 (3H, s, OCH_3), 4.21 (1 H, d, 3J = 7.75 Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.57 (2 H, dt, 3J = 5.75 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 4.96 - 5.01 (3 H, m, H-1 & Vinyl CH_2), 5.22 (1 H, ddt, 3J = 10.25 Hz, 2J = 2.75 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.31 (1 H, ddt, 3J = 17.25 Hz, 2J = 3 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-3') 5.81 - 5.98 (2 H, m, H-2' & VinylCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 33.2 (t, C-2), 38.2 (t, C-5), 43.5 (d, C-4), 44.5 (d, C-3), 52.3 (q, OCH_3), 53.7 (q, OCH_3), 68.2 (t, C-1'), 78.8 (d, C-1), 105.3 (d, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 115.3 (t, Vinyl CH_2), 118.8 (t, C-3'), 131.6 (d, C-2'), 138.3 (d, VinylCH), 154.6 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 136 (10), 127 (5), 105 (15), 101 (10), 91 (5), 75 (100), 71 (10).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$): kein Massenpeak existent.

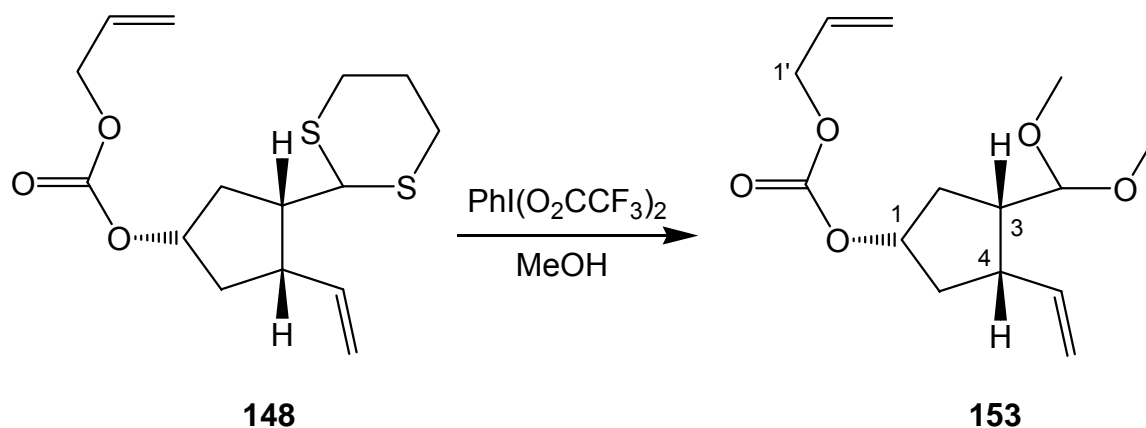
Elementar-Analyse (CHN):	ber. (%): C: 62.20	H: 8.20;
	gef. (%): C: 61.97	H: 8.21.

GC (Heptakis-(6-O-TBDMS-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin 50% in OV 1701 fused silica, 70°C 10 Min. \rightarrow 150°C, 2°C / Min., 0.6 bar H_2):

R_t (*ent*-**153**): 51.99 Min.

R_t (**153**): 52.27 Min.

8.2.2.16 (-)-(1S, 3S, 4S)-1-O-(Allyloxycarbonyl)-3-dimethoxymethyl-4-vinylcyclopentan (153)



Durchführung siehe 8.2.2.15

Ausbeute: 83%

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071 (w), 2976 (w), 2935 (w), 2826 (w), 1741 (s, CO), 1377 (m), 1357 (m), 1293 (m), 1255 (s), 1192 (m), 1058 (m), 958 (m), 791 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.60 - 1.79 (2 H, m), 2.09 - 2.30 (3 H, m), 2.60 - 2.71 (1 H; m), 3.24 (3 H, s, OCH_3), 3.27 (3H, s, OCH_3), 4.20 (1 H, d, 3J = 7.75 Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.56 (2 H, dt, 3J = 5.75 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 4.95 - 5.08 (3 H, m, H-1 & Vinyl CH_2), 5.21 (1 H, ddt, 3J = 10.25 Hz, 2J = 2.75 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.30 (1 H, ddt, 3J = 17.25 Hz, 2J = 3 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-3') 5.80 - 5.97 (2 H, m, H-2' & VinylCH).

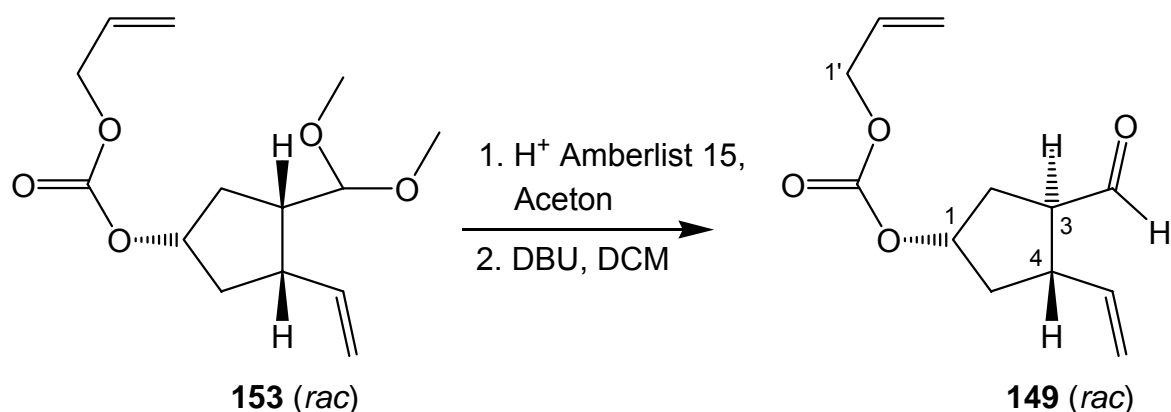
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 33.2 (t, C-2), 38.1 (t, C-5), 43.5 (d, C-4), 44.4 (d, C-3), 52.3 (OCH_3), 53.7 (OCH_3), 68.2 (t, C-1'), 78.8 (d, C-1), 105.3 (d, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 115.2 (t, Vinyl CH_2), 118.7 (t, C-3'), 131.6 (d, C-2'), 138.3 (d, VinylCH), 154.6 (s, CO).

Drehwert: ($c = 0.937$, CHCl_3 , 20°C), $[\alpha]_{589} = -0.05^\circ$, $[\alpha]_{546} = -0.07^\circ$, $[\alpha]_{405} = -0.16^\circ$, $[\alpha]_{365} = -0.22^\circ$, $[\alpha]_{334} = -0.31^\circ$.

GC (Heptakis-(6-O-TBDMS-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin 50% in OV 1701 fused silica, 70°C 10 Min. $\rightarrow 150^\circ\text{C}$, $2^\circ\text{C} / \text{Min.}$, 0.6 bar H_2):

R_t (**153**): 52.28 Min.

8.2.2.17 (1*SR*, 3*RS*, 4*SR*)-1-O-(Allyloxycarbonyl)-3-formyl-4-vinylcyclopentan (*rac*-149)



Eine Lösung von 224 mg *rac*-**153** (0.83 mmol) in 7 ml Aceton wurde mit 550 mg saurem Amberlist 15 Harz versetzt und 24 h gerührt. Nach vollständiger Acetalspaltung wurde das Harz über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel zur Trockne entfernt. Der resultierende Aldehyd wurde in 12 ml DCM (EtOH frei!) aufgenommen, mit 60 μl (0.5 eq, 0.42 mmol) DBU versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit wenig DCM verdünnt (40 ml), mit verd. HCl (2 x 10 ml, 0.1 N) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (1 x 10 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie mit rotierender

DC (cHex / EA = 4 : 1) ergab 158 mg *rac*-**149** (0.7 mmol, 85 %) als ein leicht gelbes Öl, wobei sich *rac*-**153** von *rac*-**149** sauber trennen ließ.

Ein Vergleich der Integrale im ^1H - NMR Spektrum ergab ein cis / trans Verhältnis von 20 : 1 bzgl. des gewünschten Produktes *rac*-**149**.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.31.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977 (w), 2935 (w), 2812 (w), 1739 (s, CO), 1721 (s, CO), 1640 (w), 1436 (w), 1374 (m), 1357 (m), 1252 (s), 992 (m), 960 (m), 918 (s), 790 (m).

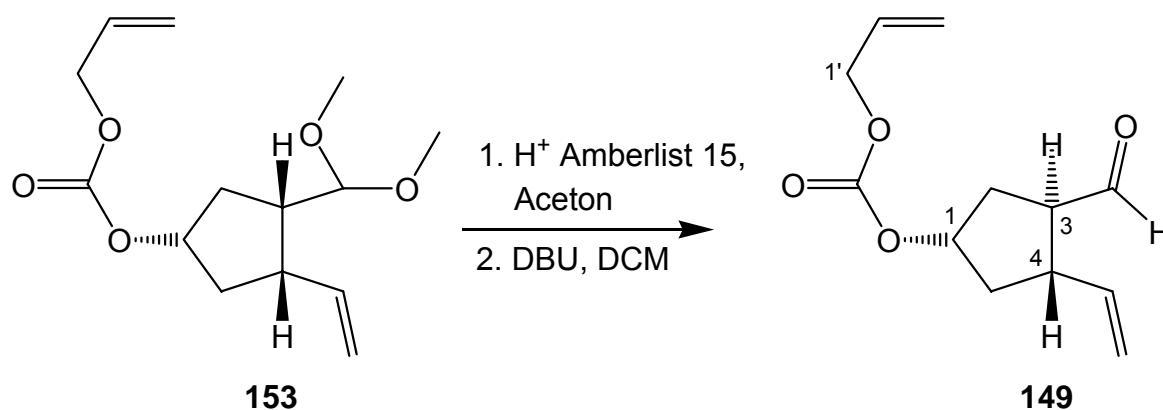
^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.66 - 1.77 (1 H, m), 1.98 - 2.45 (3 H, m), 2.68 - 2.90 (2 H, m), 4.59 (2 H, dt, 3J = 5.75 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 4.99 - 5.15 (3 H, m, H-1 & VinylCH₂), 5.25 (1 H, ddt, 3J = 10.38 Hz, 2J = 2.5 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.33 (1 H, ddt, 3J = 17.25 Hz, 2J = 3 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-3'), 5.75 - 5.99 (2 H, m, H-2' & VinylCH), 9.63 (1 H, d, 3J = 2 Hz, CHO).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 33.1 (t, C-2), 38.7 (t, C-5), 43.6 (d, C-4), 55.4 (d, C-3), 68.4 (t, C-1'), 78.5 (d, C-1), 115.7 (t, VinylCH₂), 119.0 (t, C-3'), 131.4 (d, C-2'), 139.4 (d, VinylCH), 154.3 (s, CO), 201.7 (d, CHO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 123 (M^+ - $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$), 122 (70), 107 (40), 95 (55), 94 (70), 93 (100), 79 (75), 67 (40).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$): kein Massenpeak existent.

**8.2.2.18 (-)-(1S, 3R, 4S)-1-O-(Allyloxycarbonyl)-3-formyl-4-vinylcyclopentan
(149)**



Durchführung siehe 8.2.2.17

Ausbeute: 79%

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.31.

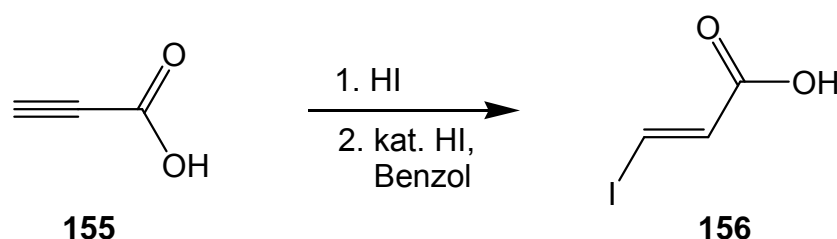
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976 (w), 2928 (w), 2812 (w), 1739 (s, CO), 1721 (s, CO), 1640 (w), 1437 (m), 1374 (m), 1357 (m), 1249 (s), 994 (s), 959 (s), 920 (s), 790 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.69 - 1.78 (1 H, m), 1.99 - 2.25 (2 H, m), 2.40 (1 H, m), 2.67 - 2.89 (2 H, m), 4.60 (2 H, dt, 3J = 5.75 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-1'), 5.00 - 5.13 (3 H, m, H-1 & VinylCH₂), 5.26 (1 H, ddt, 3J = 10.38 Hz, 2J = 2.5 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3'), 5.34 (1 H, ddt, 3J = 17.25 Hz, 2J = 3 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-3'), 5.75 - 5.99 (2 H, m, H-2' & VinylCH), 9.64 (1 H, d, 3J = 2 Hz, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 33.2 (t, C-2), 38.7 (t, C-5), 43.7 (d, C-4), 55.4 (d, C-3), 68.4 (t, C-1'), 78.5 (d, C-1), 115.7 (t, VinylCH₂), 119.1 (t, C-3'), 131.5 (d, C-2'), 139.4 (d, VinylCH), 154.4 (s, CO), 201.7 (d, CHO).

Drehwert: ($c = 0.858$, CHCl_3 , 20°C), $[\alpha]_{589} = -53.8^\circ$, $[\alpha]_{546} = -66.2^\circ$, $[\alpha]_{405} = -176.9^\circ$, $[\alpha]_{365} = -298.2^\circ$, $[\alpha]_{334} = \text{undurchlässig}$.

8.2.2.19 *E*-3-Iodacrylsäure (**156**)^[140]



In einem 50 ml Rundkolben wurde eine Lösung von 7 ml HI (55%) und 10 ml H_2O vorgelegt, mit 2 ml Propiolsäure **155** (32.5 mmol) versetzt und für 17 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde die braune Lösung auf RT gekühlt und mit Et_2O (4 x 20 ml) extrahiert. Dann wurden die vereinten org. Phasen mit ges. Na_2SO_3 -Lsg. (1 x 25 ml) gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether im Vakuum entfernt. Man erhielt 5.79 g der farblosen, kristallinen *Z*-3-Iodacrylsäure. Diese wurde direkt in 8 ml Benzol aufgenommen, mit 0.6 ml HI (55%) versetzt und für 5 h bei 80°C gerührt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt war, wurde mit 100 ml Et_2O verdünnt und die wässrige Phase separiert. Die resultierende etherische Phase wurde mit 40 ml ges. Na_2SO_3 -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich im Vakuum konzentriert. Der weiße Rückstand wurde mit *n*-Hex gewaschen und man erhielt 5.09 g (25.7 mmol, 79%) *E*-3-Iodpropionsäure (**156**).

R_f (cHex / EA = 1 : 4): 0.47.

Smp.: 143°C (Lit.^[140]: $144 - 147^\circ\text{C}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3060$ (br, OH), 1661 (s, CO), 1582 (m), 1433 (m), 1291 (m), 959 (m), 926 (m), 926 (m).

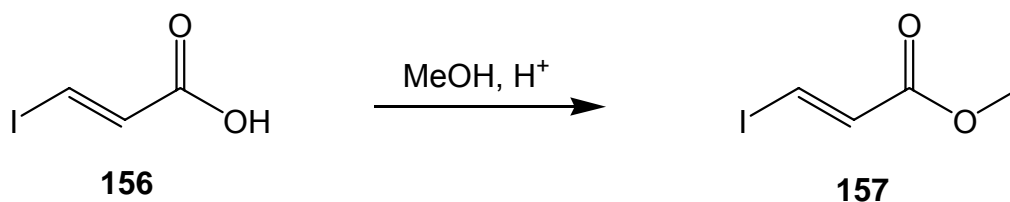
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 6.88 (1H, d, 3J = 14.75 Hz, H-2), 8.07 (1 H, d, 3J = 14.75 Hz, H-3), 11.53 (1 H, br, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 103.1 (d, C-3), 135.6 (d, C-2), 169.2 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 198 (M^+ , 100), 181 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 15), 153 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$, 10), 128 (25), 127 (I^+ , 40), 71 ($\text{M}^+ - \text{I}$, 25).

HRMS (EI, 70 eV) m/z errechnet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_3\text{H}_3\text{IO}_2$): 197.918, gef. 197.919.

8.2.2.20 *E*-3-Iodacrylsäuremethylester (**157**)^[140]



5 g 3-Iodacrylsäure (**156**, 25.3 mmol) wurden in 15 ml Methanol gelöst und mit 0.5 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Dann wurde 3.5 h unter Rückfluß erhitzt. Die leicht gelbe Lösung wurde in 100 ml MTBE aufgenommen und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x 50 ml) sowie ges. NaCl -Lsg. (1 x 50 ml) extrahiert. Danach wurde die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Es wurden 4.71 g des 3-Iodacrylsäuremethylesters **157** (88%) als weiße, kristalline Substanz erhalten.

R_f (Pent / Et_2O = 2 : 1): 0.6.

Smp.: 42°C (Lit.^[236]: 41 - 42 °C).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003 (w), 2948 (w), 1736 (s, CO), 1589 (m), 1433 (m), 1348 (m), 1300 (m), 1262 (m), 1216 (s), 1146 (m), 1082 (w), 926 (w).

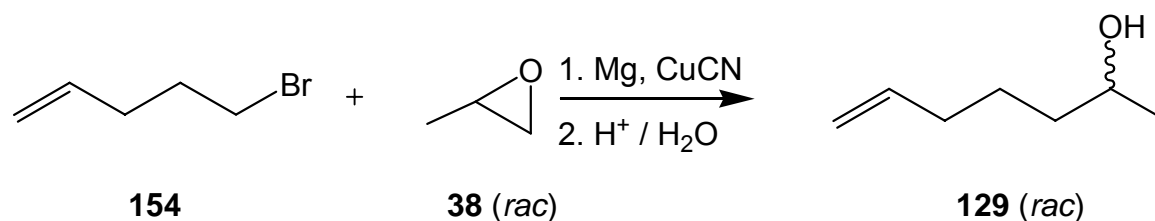
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.72 (1 H, s, OCH_3), 6.86 (1 H, d, 3J = 15 Hz, H-2), 7.86 (1 H, d, 3J = 15 Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 51.9 (q, OCH_3), 99.6 (d, C-3), 136.1 (d, C-2), 164.6 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 212 (M^+ , 60), 181 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 100), 153 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$, 40), 127 (I^+ , 35), 85 ($\text{M}^+ - \text{I}$, 40).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_4\text{H}_5\text{IO}_2$): 211.933, gef.: 211.9334.

8.2.2.21 6-Hepten-2-ol (*rac*-129)^[70]



Zu einer Suspension aus 1.3 g (1.1 eq, 53 mmol) Magnesium in 70 ml abs. THF wurden 5 ml 1-Brom-3-buten (48.2 mmol) vorsichtig zugetropft, so daß das Gemisch leicht refluxierte. Anschließend wurde 1 h bei RT gerührt. In einem Schlenkkolben wurden 3.2 ml Propenoxid (0.95 eq, 45.7 mmol) und 220 mg CuCN (5 mol%, 2.4 mmol) in 40 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Hierzu wurde nun die Lösung aus Butenylmagnesiumbromid langsam zu getropft und über Nacht auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH_4Cl -Lsg. (100 ml)

gequencht und mit Et₂O (3 x 70 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinten org. Phasen über Na₂SO₄ wurde die Lösung unter reduziertem Druck eingeeengt. Kugelrohrdestillation ergab 4.9 g 6-Hepten-2-ol (*rac*-**129**, 89%) als ein farbloses Öl.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.25.

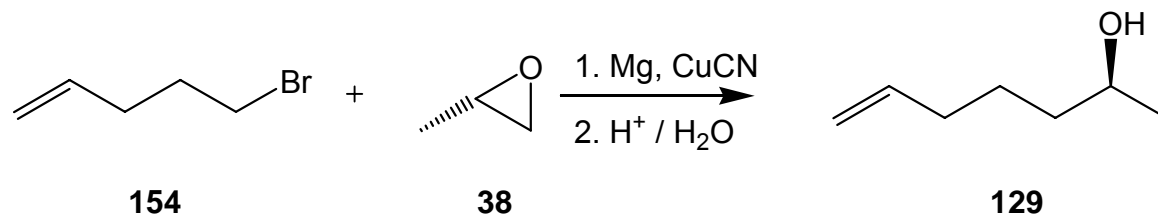
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3335 (br, OH), 3074 (w), 2965 (m), 2927 (m), 2858 (m), 1639 (m), 1457 (m), 1372 (m), 1193 (w), 1118 (m), 907 (s), 822 (w).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (3 H, d, ³J = 6.25 Hz, H-1), 1.30 (1 H, br, OH), 1.37 - 1.55 (4 H, m, H-3 & H-4), 2.01 - 2.11 (2 H, m, H-5), 3.72 - 3.84 (1 H, tq, ³J₁ = 6 Hz, ³J₂ = 6 Hz, H-2), 4.90 - 5.03 (2 H, m, H-7), 5.79 (1 H, ddt, ³J₁ = 17 Hz, ³J₂ = 10.25 Hz, ³J₃ = 6.63 Hz, H-6).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 23.4 (q, C-1), 25.0 (t, C-4), 33.6 (t, C-5), 38.6 (t, C-3), 67.8 (d, C-2), 114.5 (t, C-7), 138.6 (d, C-6).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 96 (M⁺ - H₂O, 10), 81 (75), 79 (10), 71 (40), 67 (20), 55 (70), 54 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für [M]⁺ (C₇H₁₂): 96.094, gef.: 96.094.

8.2.2.22 (S)-6-Hepten-2-ol (129)^[70]

Durchführung siehe 8.2.2.21

Ausbeute: 92%

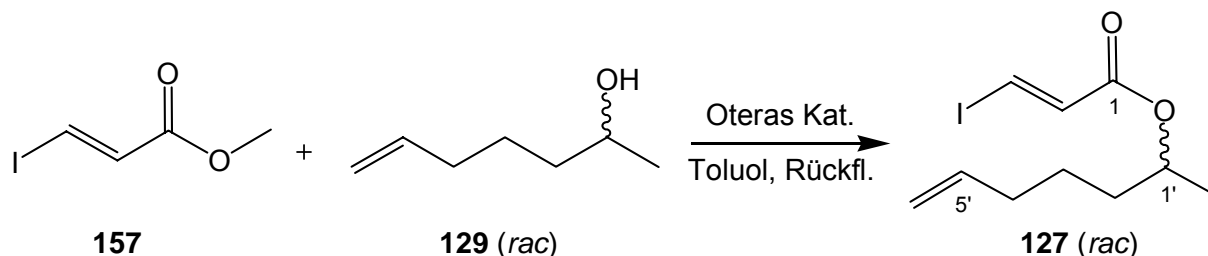
 R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.25.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3347 (br), 3075 (w), 2966 (s), 2929 (s), 2859 (m), 1640 (m), 1459 (m), 1373 (m), 1322 (w), 1122 (m), 995 (m), 909 (s), 823 (w).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (3 H, d, 3J = 6 Hz, H-1), 1.35 - 1.57 (5 H, m, H-3 & H-4 & OH), 1.99 - 2.08 (2 H, m, H-5), 3.70 - 3.82 (1 H, tq, 3J_1 = 6 Hz, 3J_2 = 6 Hz, H-2), 4.89 - 5.02 (2 H, m, H-7), 5.77 (1 H, ddt, 3J_1 = 17 Hz, 3J_2 = 10.25 Hz, 3J_3 = 6.63 Hz, H-6).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 23.5 (q, C-1), 25.0 (t, C-4), 33.6 (t, C-5), 38.7 (t, C-3), 67.9 (d, C-2), 114.5 (t, C-7), 138.7 (d, C-6).

Drehwert: (c = 1.025, CHCl_3 , 20.5°C), $[\alpha]_{589}$ = + 11.6°, $[\alpha]_{546}$ = + 13.7°, $[\alpha]_{405}$ = + 26.5°, $[\alpha]_{365}$ = + 34.1°, $[\alpha]_{334}$ = + 42.5° (Lit.^[237]: $[\alpha]_D$ = + 10.4°, c = 0.79, CHCl_3 , 26°C).

8.2.2.23 (2E)-3-Iodacrylsäure-2-hept-6-enylester (*rac*-127)

Eine Lösung von 657 mg (3.15 mmol) 3-Iodacrylsäuremethylester (**157**), 1.8 g 6-Hepten-2-ol (**129**, 5 eq, 15.8 mmol) und Otera's Distannoxan-Kat. **158** (10 mol%, 0.32 mmol) wurde 48 h in 15 ml abs. Toluol refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Flash-Chromatographie (Pent / Et₂O = 10 : 1) ergab 877 mg (2.96 mmol, 95%) des gewünschten Esters **127** als farbloses Öl.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.79.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3071 (w), 2973 (m), 2931 (m), 2858 (w), 1709 (s, CO), 1638 (m), 1589 (s), 1456 (m), 1352 (m), 1293 (s), 1257 (s), 1214 (s), 1145 (s), 1123 (s), 1074 (m), 994 (m), 946 (s), 910 (s), 831 (w), 761 (w).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (3 H, d, ³J = 6.5 Hz, CH₃), 1.28 - 1.68 (4 H, m), 2.03 (2 H, ψ q, ³J = 7 Hz, H-4'), 4.88 - 5.03 (3 H, m, H-1' & H-6'), 5.75 (1 H, ddt, ³J₁ = 17 Hz, ³J₂ = 10.25 Hz, ³J₃ = 6.75 Hz, H-5'), 6.83 (1 H; d, ³J = 14.75 Hz, H-2), 7.81 (1 H, d, ³J = 14.75 Hz, H-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 19.9 (q, CH₃) 24.5 (t, C-3'), 33.4 (t, C-4'), 35.2 (t, C-2'), 71.7 (d, C-1'), 99.0 (d, C-3), 114.8 (t, C-6'), 136.9 (d, C-2), 138.2 (d, C-5'), 163.7 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 225 (5), 199 (5), 181 (100 M^+ - C₇H₁₃O), 167 (5, M^+ - I), 153 (15), 127 (10, I⁺), 96 (20), 81 (35), 55 (45), 55 (60).

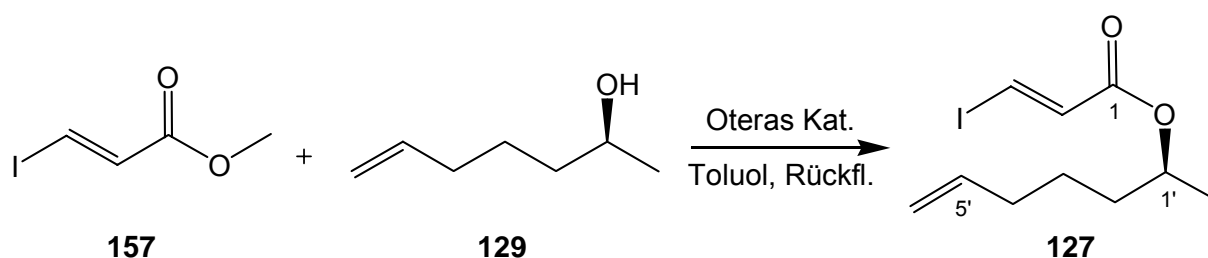
HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für [M - C₇H₁₃O]⁺ (C₃H₂IO): 180.9150, gef.: 180.915.

HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Hex / *i*-PrOH = 99 : 1, v = 0.4 ml Min.⁻¹, λ = 254 nm):

R_t (*ent*-**127**): 12.3 Min.,

R_t (**127**): 13.1 Min.

8.2.2.24(+)-(2*E*, 1*S*)-3-Iodacrylsäure-2-hept-6-enylester (**127**)



Durchführung siehe 8.2.2.23

Ausbeute 92%

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.79.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3071 (w), 2973 (m), 2932 (m), 2859 (m), 1713 (s, CO), 1638 (m), 1590 (s), 1456 (m), 1353 (m), 1294 (s), 1259 (s), 1216 (s), 1146 (s), 1125 (s), 1075 (m), 947 (s), 911 (s), 832 (w), 761 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (3 H, d, 3J = 6.5 Hz, CH_3), 1.32 - 1.68 (4 H, m), 2.03 (2 H, ψq , 3J = 7 Hz, H-4'), 4.88 - 5.03 (3 H, m, H-1' & H-6'), 5.76 (1 H, ddt, 3J_1 = 17 Hz, 3J_2 = 10.25 Hz, 3J_3 = 6.75 Hz, H-5'), 6.83 (1 H, d, 3J = 14.75 Hz, H-2), 7.81 (1 H, d, 3J = 14.75 Hz, H-3).

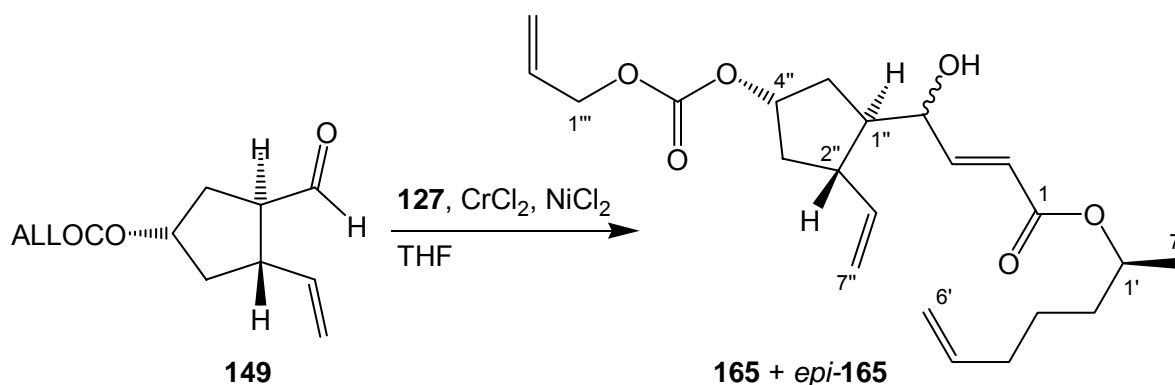
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 19.9 (q, CH_3), 24.5 (t, C-3'), 33.4 (t, C-4'), 35.2 (t, C-2'), 71.7 (d, C-1'), 99.0 (d, C-3), 114.8 (t, C-6'), 136.9 (d, C-2), 138.2 (d, C-5'), 163.7 (s, CO).

Drehwert: (c = 1.380, CHCl_3 , 20°C), $[\alpha]_{589} = + 0.268^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 0.320^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 0.697^\circ$, $[\alpha]_{365} = + 0.962^\circ$, $[\alpha]_{334} = + 1.327^\circ$.

HPLC (Chiralpak AD-H, $n\text{-Hex}$ / $i\text{-PrOH}$ = 99 : 1, v = 0.4 ml Min.^{-1} , λ = 254 nm):

R_t (**127**): 13.1 Min.; >99% ee.

8.2.2.25 (2*E*, 4*S*, 1*S* (1*R*, 2*S*, 4*S*) (2*R*)) 4-(4-*O*-Allyloxycarbonyl-2-vinyl-cyclopentyl)-4-hydroxy-but-2-ensäure-1-methyl-1-hex-5-enylester (165) und (2*E*, 4*S*, 1*S* (1*R*, 2*S*, 4*S*) (2*R*)) 4-(4-*O*-Allyloxycarbonyl-2-vinyl-cyclopentyl)-4-hydroxy-but-2-ensäure-1-methyl-1-hex-5-enylester (*epi*-165)



In einem 25 ml Schlenkrohr wurden 189 mg (0.84 mmol) **149** sowie 620 mg (2.5 eq, 2.11 mmol) (1'S) 3-Iodacrylsäure-(1'-methyl-5'-hexenyl)-ester (**127**) in 8 ml abs. THF gelöst. Dann wurden 260 mg (2.5 eq, 2.11 mmol) CrCl₂, dotiert mit 1 mol% (3 mg, 0.021 mmol) NiCl₂, unter Argon Atmosphäre suspendiert und für 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 4 ml CHCl₃ und 10 ml ges. NH₄Cl-Lsg. versetzt und weitere 30 Min. gerührt. Die separierte wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert (3 x 10 ml), die vereinten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und schließlich über Kieselgel filtriert. Daraufhin wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel mit cHex / EA (4 : 1) als Eluenten gereinigt. Man erhielt 220 mg eines Diastereomerengemisches (67 %, 0.56 mmol) als ein gelbliches Öl. Die erhaltenen Diastereomere **165** und *epi*-**165** ließen sich erst im weiteren Syntheseverlauf separieren.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.21.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3501 (br, OH), 2974 (w), 2935 (w), 2860 (w), 1742 (s, CO), 1715 (s, s), 1377 (m), 1357 (w), 1293 (m), 1257 (s), 1174 (m), 1124 (m), 987 (m), 913 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (1 H, d, ³J = 6.25 Hz, H-7'), 1.29 - 2.58 (13 H, m), 4.22 - 4.36 (1 H, m), 4.55 (2 H, d, ³J = 5.75 Hz, H-1'''), 4.85 - 5.07 (6 H, m), 5.21 (1 H, d, ³J = 10.5 Hz), 5.26 - 5.36 (1 H, m), 5.61 - 6.01 (4 H, m), 6.79 - 6.90 (1 H, m, H-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 19.9 (q, 2x C-7'), 24.5 (t), 26.8 (t), 32.2 (t, 2x C), 33.4 (t, 2x C), 35.3 (t, 2x C), 39.0 (t), 39.2 (t), 44.2 (t), 44.9 (t), 48.3 (t), 48.8 (t), 68.2 (t, 2x C-1'''), 69.5 (d), 70.9 (d, 2x C), 73.4 (d), 78.8 (d), 114.7 (t, 2x C), 115.1 (t), 115.5 (t), 118.8 (t), 118.9 (t), 120.7 (d), 121.6 (d), 131.5 (d), 138.2 (d, 2x C), 140.9 (d), 142.1 (d), 147.6 (d), 149.4 (d), 154.4 (s, Alloc-CO), 154.5 (Alloc-CO), 165.9 (CO), 166.0 (CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 194 (10), 177 (20), 159 (5), 149 (10), 131 (30), 102 (45), 94 (35), 93 (100), 79 (40), 55 (90).

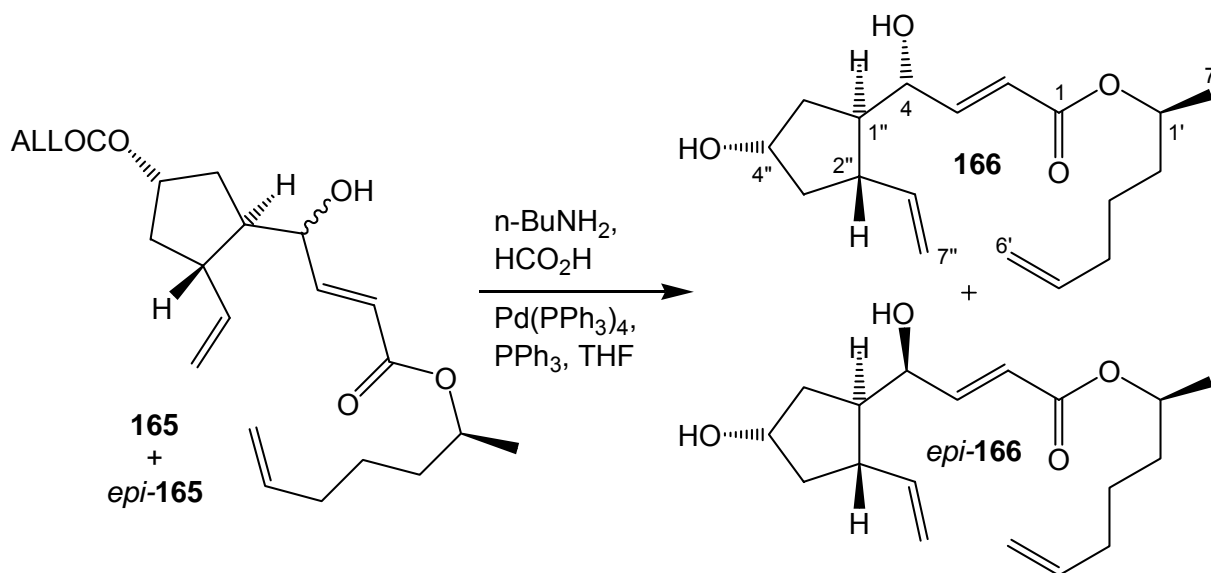
HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[M - C_7H_{13}O]^+$ ($C_{22}H_{32}O_6$): kein Massenpeak existent.

Drehwert: ($4R : 4S = 1.17 : 1$, $c = 0.64$, $CHCl_3$, $20\text{ }^\circ\text{C}$): $[\alpha]_{589} = -4.6^\circ$, $[\alpha]_{546} = -4.8^\circ$, $[\alpha]_{405} = -5.8^\circ$, $[\alpha]_{365} = -5.1^\circ$, $[\alpha]_{334} = -3.6^\circ$.

8.2.2.26 (+)-(2*E*, 4*S*, 1*S* (1*R*, 2*S*, 4*S*)(2*R*)) 4-(4-Hydroxy-2-vinylcyclopentyl)-4-hydroxy-but-2-ensäure-1-methyl-1-hex-5-enylester (166)

und

(-)-(2*E*, 4*R*, 1*S* (1*R*, 2*S*, 4*S*)(2*R*)) 4-(4-Hydroxy-2-vinylcyclopentyl)-4-hydroxybut-2-ensäure-1-methyl-1-hex-5-enylester (*epi*-166)



In einem Schlenkkolben wurden 170 mg (0.43 mmol) des Diastereomeren-gemisches aus **165** und *epi*-**165**, 52 μl (1.2 eq, 0.52 mmol) *n*-Butylamin, 20 μl (1.2 eq, 0.52 mmol) Ameisensäure und 23 mg PPh_3 (20 mol%, 0.09 mmol) in 7 ml

entgastem THF gelöst. Dann wurden 25 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei RT gerührt. Das $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurde über Kieselgel abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der erhaltene farblose, ölige Rückstand wurde durch Rotationschromatographie auf Kieselgel (cHex / EA = 1 : 1) gereinigt. Es wurden 62 mg (46%, 0.2 mmol) **166** und 72 mg (54%, 0.23 mmol) *epi*-**166** erhalten.

166:

R_f (cHex / EA = 1 : 1): 0.25.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3403 (br, OH) 2973 (w), 2932 (m), 2860 (w), 1712 (s, CO), 1696 (s, CO), 1458 (w), 1438 (w), 1413 (w), 1355 (m), 1273 (s), 1177 (s), 1124 (s), 983 (s), 910 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (3 H, d, 3J = 6.25 Hz, H-7'), 1.34 - 1.67 (7 H, m), 1.75 - 1.86 (1 H, m), 2.00 - 2.30 (3 H, m), 2.41 - 2.55 (1 H, m), 4.27 - 4.38 (2 H, m, H-4 & H-4''), 4.92 - 5.06 (5 H, m, H-1' & H-6' & H-7''), 5.69 - 5.85 (2 H, m, H-5' & H-6''), 6.01 (1 H, ddd, 3J = 15.5 Hz, 4J = 1.75 Hz, 5J = 1 Hz, H-2), 6.91 (1 H, ddd, 3J = 15.75 Hz, 3J = 4.5 Hz, 4J = 1.25 Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 19.9 (q, C-7'), 24.6 (t), 33.4 (t), 35.3 (t), 35.4 (t), 42.3 (t), 44.5 (d, $\text{C}_{1''}$ / C-2''), 48.3 (d, $\text{C}_{1''}$ / C-2''), 70.5 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 71.0 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 72.1 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 114.7 (t, C-6' & C-7''), 120.6 (d, C-2), 138.3 (d, C-5' / C-6''), 142.0 (d, C-5' / C-6''), 149.7 (d, C-3), 166.2 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 212 (<5), 194 (5), 177 (5), 149 (5), 131 (15), 113 (10), 102 (65), 93 (40), 81 (25), 55 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$): kein Massenpeak existent.

Drehwert: ($c = 1.09$, CHCl_3 , $20\text{ }^\circ\text{C}$): $[\alpha]_{589} = + 6.9^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 8.6^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 23.0^\circ$, $[\alpha]_{365} = + 32.7^\circ$, $[\alpha]_{334} = \text{undurchlässig}$.

epi-**166**:

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.18.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3394 (br, OH), 2973 (w), 2932 (m), 2860 (w), 1713 (s, CO), 1695 (s, CO), 1440 (w), 1416 (w), 1377 (w), 1273 (s), 1177 (s), 1124 (s), 984 (s), 910 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (3 H, d, $^3J = 6.25$ Hz, H-7'), 1.28 - 1.82 (8 H, m), 1.99 - 2.27 (5 H, m), 2.36 - 2.50 (1 H, m), 4.24 - 4.35 (2 H, m, H-4 & H-4''), 4.90 - 5.08 (5 H, m, H-1' & H-6' & H-7''), 5.68 - 5.94 (2 H, m, H-5' & H-6''), 6.01 (1 H, dd, $^3J = 15.6$ Hz, $^4J = 2.6$ Hz, H-2), 6.87 (1 H, dd, $^3J_1 = 15.6$ Hz, $^3J_2 = 2.6$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 20.0 (q, C-7'), 24.6 (t), 33.5 (t), 35.3 (t), 38.3 (t), 42.6 (t), 45.8 (d, C-1' / C-2''), 48.8 (d, C-1'' / C-2'), 71.0 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 72.3 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 74.3 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 114.7 (t, C-5' & C-6''), 121.5 (d, C-2), 138.4 (d, C-5' / C-6''), 143.3 (d, C-5' / C-6''), 147.8 (d, C-3), 166.0 (CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 212 (<5), 194 (5), 176 (5), 149 (5), 131 (20), 113 (10), 102 (65), 93 (40), 81 (25), 55 (100).

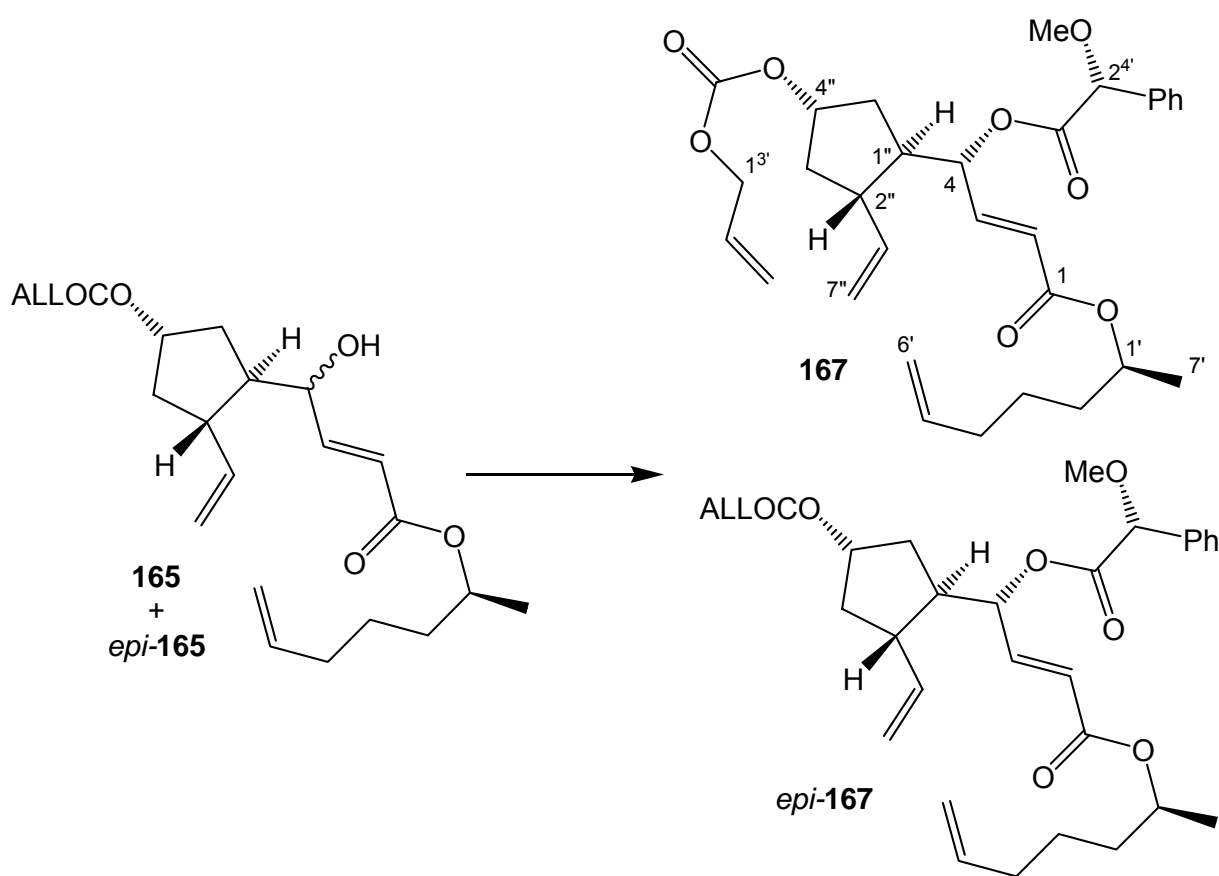
HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$): kein Massenpeak existent.

Drehwert: ($c = 0.64$, CHCl_3 , $20\text{ }^\circ\text{C}$): $[\alpha]_{589} = - 7.3^\circ$, $[\alpha]_{546} = - 8.7^\circ$, $[\alpha]_{405} = - 18.4^\circ$, $[\alpha]_{365} = - 24.1^\circ$, $[\alpha]_{334} = \text{undurchlässig}$.

8.2.2.27 (2E, 4S, 1S (1R, 2S, 4S) (2R)) 4-(4-O-Allyloxycarbonyl-2-vinylcyclopentyl)-4-(2-methoxy-2-phenylacetoxy)-but-2-ensäure-1-methylhex-5-enylester (167)

und

(2E, 4R, 1S (1R, 2S, 4S) (2R)) 4-(4-O-Allyloxycarbonyl-2-vinylcyclopentyl)-4-(2-methoxy-2-phenylacetoxy)-but-2-ensäure-1-methylhex-5-enylester (*epi*-167)



Eine Lösung von 17 mg (43 μ mol) des Diastereomerengemisches **165** und *epi*-**165**, 10 mg (1.1 eq, 48 μ mol) (*R*)-Methoxyphenylelessigsäure und 520 μ g (10 mol%, 4.3 μ mol) DMAP in 1 ml abs. DCM wurde bei 0°C mit 10 mg (1.2 eq, 52 μ mol) EDC versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde langsam auf RT erwärmt und weitere 12 h gerührt. Im Anschluß wurde die Lösung mit 10 ml EA verdünnt, 2 x mit ges. NaHCO₃-

Lsg. extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und schließlich im Vakuum konzentriert. Auftrennung der Diastereomere erfolgte durch Rotationschromatographie auf Kieselgel (cHex / EA = 6 : 1) und ergab 9 mg (16.7 µmol, 24%) **167**, 15 mg (26 µmol, 40%) *epi*-**167** sowie 4 mg (7.4 µmol, 11%) einer Mischfraktion aus **167** und *epi*-**167** als farblose Öle.

167:

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.21.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2975 (w), 2935 (w), 1742 (s), 1715 (s), 1660 (w), 1640 (w), 1375 (w), 1257 (s), 1176 (s), 1115 (m), 993 (m), 915 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ = 1.203 (3 H, d, ³J = 6 Hz, C-7'), 1.323 - 1.458 (3 H, m), 1.491 - 1.624 (4 H, m, H-2''), 1.656 - 1.719 (1 H, m), 1.92 (1 H, m), 2.024 - 2.080 (3 H, m, H-1'' & H-4'), 3.382 (3 H, s, OCH₃), 4.555 (2 H, d, ³J = 5.5 Hz, H-2'''), 4.558 (1 H, d, ³J = 15 Hz, H-7''), 4.754 (1 H, m, H-4''), 4.844 (1 H, d, ³J = 10 Hz, H-7''), 4.906 (1 H, m, H-1'), 4.945 (1 H, d, ³J = 11 Hz, H-6'), 4.967 (1 H, s, H-1'''), 5.010 (1 H, d, ³J = 17 Hz, H-6'), 5.232 (1 H, d, ³J = 11.5 Hz, H-3'''), 5.307 (1 H, d, ³J = 17 Hz, H-3'''), 5.358 (1 H, s, H-4), 5.530 (1 H, ddd, ³J₁ = 17 Hz, ³J₂ = 10 Hz, ³J₃ = 10 Hz, H-6''), 5.78 - 5.85 (1 H, m, H-5'), 5.836 (1 H, d, ³J = 16 Hz, H-2), 5.934 (1 H, ddt, ³J₁ = 17 Hz, ³J₂ = 11 Hz, ³J₃ = 5.5 Hz, H-2'''), 6.791 (1 H, dd, ³J₁ = 16 Hz, ³J₂ = 4.5 Hz, H-3), 7.35 - 7.47 (5 H, m, H_{ar}).

¹³C-NMR - HMBC (125 MHz, CD₃CN): δ 19.6 (q, C-7'), 24.8 (t), 32.6 (t), 33.6 (t, C-4'), 35.4 (t, C_s), 38.8 (t, C_s), 44.2 (d), 47.0 (d), 57.1 (OCH₃), 68.2 (t, C-1'''), 71.3 (d, C-4 / C-1'), 71.7 (d, C-4 / C-1'), 78.4 (t, C-4'), 82.2 (d, C-4''), 114.6 (t, C-6'), 115.7 (t, C-7''), 118.2 (t, C-3'''), 121.7 (d, C-2), 127.7 (d, 2 x C_{ar}), 129.1 (d, 2 x C_{ar}), 129.2 (d, C_{ar}), 132.7 (d, C-2'''), 139.1 (d, C-5'), 140.6 (d, C-6''), 145.1 (d, C-3).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): kein Massenpeak von signifikanter Intensität im Bereich von 177 - 540 erkennbar.

¹H-NMR nach Zugabe von BaClO₄:

¹H-NMR (500 MHz, CD₃CN): δ = 1.145 (3 H, d, 3J = 5.5 Hz, H-7'), 1.145 (1 H, m), 1.208 - 1.562 (7 H, m), 1.652 - 1.708 (1 H, m), 1.940 (4 H, br), 3.508 (3 H, s, OCH₃), 4.512 (1 H, d, 3J = 5 Hz, H-1'''), 4.512 (1 H, H-7''), 4.642 (1 H, br, H-4''), 4.766 (1 H, d, 3J = 10 Hz, H-7'''), 4.863 (1 H, d, 3J = 10 Hz, H-6'), 4.932 (1 H, d, 3J = 17.5 Hz, H-6'), 4.967 (1 H, m, H-1'), 5.174 (1 H, d, 3J = 9.5 Hz, H-3'''), 5.183 (1 H, s, H-2'''), 5.236 (1 H, d, 3J = 17 Hz, H-3'''), 5.334 (1 H, s, H-4), 5.388 (1 H, ddd, 3J_1 = 18 Hz, 3J_2 = 9 Hz, 3J_3 = 9 Hz, H-6''), 5.733 (1 H, ddd, 3J_1 = 17.5 Hz, 3J_2 = 10 Hz, 3J_3 = 6.5 Hz, H-5'), 5.850 (1 H, ddt, 3J_1 = 17 Hz, 3J_2 = 11 Hz, 3J_3 = 5.5 Hz, H-2'''), 5.923 (1 H, d, 3J = 15.5 Hz, H-2), 6.830 (1 H, dd, 3J_1 = 16 Hz, 3J_2 = 3.5 Hz, H-3), 7.350 - 7.473 (5 H, m, H_{ar}).

***epi-167*:**

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.14.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2969 (w), 2932 (w), 1742 (s), 1715 (s), 1660 (w), 1640 (w), 1376 (w), 1257 (s), 1177 (s); 1118 (m), 991 (m), 980 (m), 913 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.173 (3 H, d, 3J = 6 Hz, H-7'), 1.317 - 1.441 (2 H, m), 1.476 - 1.643 (3 H, m), 1.709 - 1.770 (1 H, m), 1.876 - 1.923 (1 H, m), 2.035 (2 H, ψ q, J = 7 Hz, H-4'), 2.207 - 2.310 (2 H, m, H-1''), 2.434 (1 H, m, H-2''), 3.373 (3 H, s, OCH₃), 4.571 (2 H, dt, 3J = 5.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-1'''), 4.804 (1 H, tq, 3J_1 = 6.5 Hz, 3J_2 = 6.5 Hz, H-1'), 4.867 (1 H, s, H-2'''), 4.891 - 5.033 (5 H, m, H-6' & H-7''), 4.984 (1 H, m, H-4'') 5.177 (1 H, dd, 3J = 16 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-2), 5.240 (1 H, dd, 3J = 10.5 Hz, 4J = 2 Hz, H-3'''), 5.319 (1 H, dd, 3J = 17.5 Hz, 4J = 2 Hz, H-3'''), 5.424 (1 H, ddd, 3J_1 = 5 Hz, 3J_2 = 5 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-4), 5.756 (1 H, ddd, 3J_1 = 18 Hz, 3J_2 = 9 Hz, 3J_3 = 9 Hz, H-6''), 5.820 (1 H, ddt, 3J_1 = 17.5 Hz, 3J_2 = 10.5 Hz, 3J_3 = 7 Hz, H-5'), 5.945 (1 H, ddt, 3J_1 = 16.5 Hz, 3J_2 = 11 Hz, 3J_3 = 5.5 Hz, H-2'''), 6.606 (1 H, dd, 3J_1 = 15.5 Hz, 3J_2 = 5 Hz, H-3), 7.373 - 7.422 (5 H, m, H_{ar}).

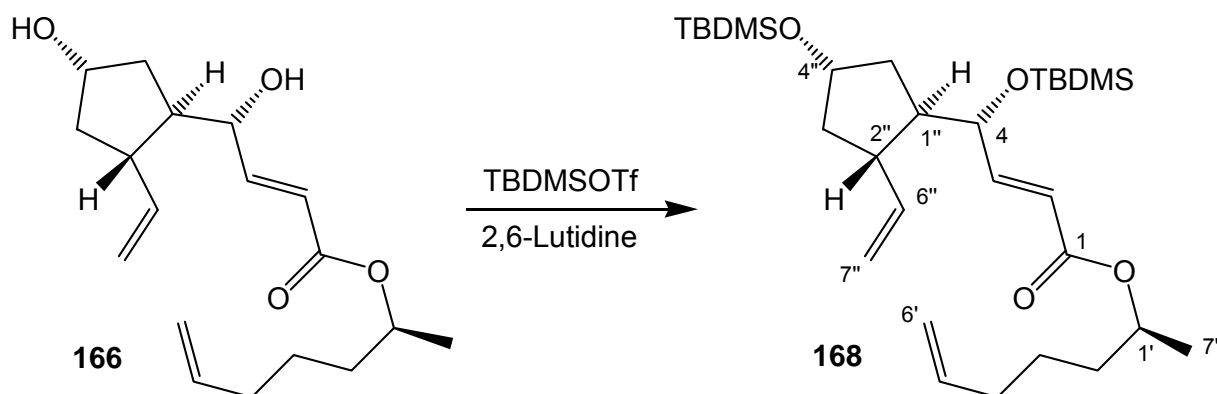
^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3CN): δ 19.6 (q, C-7'), 24.8 (t, C_s), 33.6 (t, C-4'), 35.3 (t), 35.4 (t), 39.4 (t), 44.8 (d), 46.7 (d), 57.2 (OCH_3), 68.3 (t, C-1'''), 71.1 (d, C-4 / C-1'), 74.6 (d, C-4 / C-1'), 79.0 (t, C-4'), 82.3 (d, C-4''), 114.5 (t, C-6' / C-7''), 114.6 (t, C-6 / C-7''), 118.2 (t, C-3'''), 122.4 (d, C-2), 127.7 (d, 2 x C_{ar}), 129.1 (d, 2 x C_{ar}), 129.3 (d, C_{ar}), 132.7 (d, C-2'''), 137.1 (s, C_{ar}), 139.2 (d, C-5'), 142.3 (d, C-6''), 143.4 (d, C-3), 154.7 (s, AllocCO), 165.2 (s, C-1), 170.0 (s, MPACO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): keine Massenpeaks von signifikanter Intensität im Bereich von 177 - 540 erkennbar.

^1H -NMR nach Zugabe von BaClO_4 :

^1H -NMR (500 MHz, CD_3CN): δ = 1.005 (3 H, d, 3J = 6 Hz, H-7'), 1.226 - 1.313 (2 H, m), 1.441 - 1.492 (2 H, m), 1.539 (1 H, m, H-3''), 1.723 (1 H, m, H-5''), 1.887 (1 H, m, H-5''), 1.971 (2 H, H-4'), 2.190 (1 H, m, H-1''), 2.293 (1 H, m, H-3''), 2.429 (1 H, m, H-2''), 3.297 (3 H, s, OCH_3), 4.580 (2 H, d, 3J = 5.5 Hz, H-1'''), 4.789 (1 H, d, 3J = 15.5 Hz, H-2), 4.821 (1 H, ψ q, 3J = 6 Hz, H-1'), 4.878 - 4.910 (2 H, m, H-7''), 4.921 (1 H, d, 3J = 11 Hz, H-6'), 4.977 (1 H, d, 3J = 17.5 Hz, H-6'), 5.019 (1 H, m, H-4''), 5.084 (1 H, s, H-2'''), 5.223 (1 H, d, 3J = 10.5 Hz, H-3'''), 5.296 (1 H, d, 3J = 17.5 Hz, H-3'''), 5.468 (1 H, s, H-4), 5.693 (1 H, ddd, 3J_1 = 18 Hz, 3J_2 = 9 Hz, 3J_3 = 9 Hz, H-6''), 5.779 (1 H, ddt, 3J_1 = 17 Hz, 3J_2 = 10 Hz, 3J_3 = 7 Hz, H-5'), 5.910 (1 H, ddt, 3J_1 = 16.5 Hz, 3J_2 = 11 Hz, 3J_3 = 5.5 Hz, H-2'''), 6.641 (1 H, dd, 3J_1 = 15.5 Hz, 3J_2 = 4 Hz, H-3), 7.411 - 7.439 (5 H, m, H_{ar}).

8.2.2.28 (-)-(2*E*, 4*S*, 1*S* [1*R*, 2*S*, 4*S*]) 4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-4-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-2-vinylcyclopentyl]-but-2-ensäure-1-methyl-hex-5-enyl ester (168**)**



Eine Lösung von 18 mg (58 μmol) **166** in 2 ml DCM wurde mit 27 μl (4 eq, 234 μmol) 2,6-Lutidin und 40 μl (3 eq, 175 μmol) TBDMS-Triflat versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 10 ml MTBE verdünnt, 2 x mit 5 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. extrahiert und die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Rotationschromatographie mit cHex / EA (20 : 1) als Eluenten erhielt man 25 mg (46.5 μmol , 80%) **168** als farbloses Öl.

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.69.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951 (s), 2972 (s), 2854 (m), 1718 (s), 1657 (w), 1470 (w), 1460 (w), 1254 (s), 1169 (m), 1117 (m), 1003 (m), 907 (m), 835 (s), 774 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = - 0.02 (3 H, s, SiCH_3), - 0.01 (6 H, s, 2 x SiCH_3), 0.04 (3 H, s, SiCH_3), 0.85 (9 H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (9 H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (3 H, d, 3J = 6.5 Hz, H-7'), 1.35 - 1.69 (7 H, m), 1.82 (1 H, m), 1.91 - 2.08 (m, 3 H), 2.36 (1 H, Ψq , J = 8.25 Hz), 4.13 - 4.20 (1 H, m), 4.22 - 4.27 (1 H, m), 4.88 - 5.02 (m, 5 H), 5.68 -

5.93 (2 H, m, H-5' & H-6''), 5.87 (1 H, dd, $^3J = 15.75$ Hz, $^4J = 1.75$ Hz, H-2), 6.82 (1 H, dd, $^3J_1 = 15.75$ Hz, $^3J_2 = 5.5$ Hz, H-3).

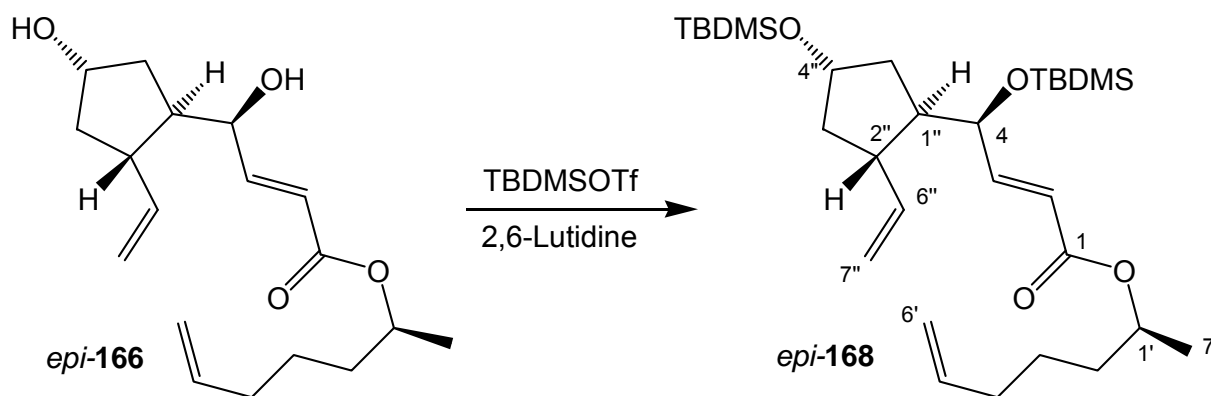
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ - 4.9 (q, SiCH_3), - 4.8 (q, 2 x SiCH_3), - 4.0 (q, SiCH_3), 14.2 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 (q, C-7'), 24.7 (t, C), 25.9 (q, 3 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (q, 3 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 33.5 (t, C), 35.0 (t, C), 35.4 (t, C), 43.0 (t, C), 43.8 (d, $\text{C}_{1''}$ / C-2''), 49.1 (d, $\text{C}_{1''}$ / C-2''), 70.8 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 71.4 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 73.2 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 113.8 (t, C-6' / C-7''), 114.7 (t, C-6' / C-7''), 120.5 (d, C-2), 138.5 (d, C-5' / C-6''), 142.8 (d, C-5' / C-6''), 150.6 (d, C-3), 166.2 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 537 (M^+ , <1), 480 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, <5), 479 (5), 423 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{tBu}$, 5%), 383 (10), 347 (5), 293 (5), 251 (30), 237 (15), 197 (5), 177(5), 159 (10), 147 (15), 131 (25), 73 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z errechnet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$): 536.3717, gef.: 536.374 (die geringe Intensität von M^+ führte zu einem entsprechend grossen Fehler).

Drehwert: ($c = 0.76$, CHCl_3 , 20 °C), $[\alpha]_{589} = - 8.7^\circ$, $[\alpha]_{546} = - 10.0^\circ$, $[\alpha]_{405} = - 11.7^\circ$, $[\alpha]_{365} = - 8.2^\circ$, $[\alpha]_{334} =$ zu wenig Energie.

8.2.2.29 (-)-(2*E*, 4*R*, 1*S* [1*R*, 2*S*, 4*S*] 4-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-4-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-2-vinylcyclopentyl]-but-2-ensäure-1-methyl-hex-5-enyl ester (*epi*-168)



Durchführung siehe 8.2.2.28

Ausbeute 75%

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.70.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951 (s), 2972 (s), 2855 (m), 1718 (s), 1656 (w), 1470 (w), 1461 (w), 1254 (s), 1168 (m), 1107 (m), 1004 (m), 908 (m), 835 (s), 774 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (3 H, s, SiCH_3), 0.00 (6 H, s, 2 x SiCH_3), 0.03 (3 H, s, SiCH_3), 0.85 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.33 (3 H, d, 3J = 6.25 Hz, H-7'), 1.30 - 1.71 (7 H, m), 1.94 - 2.08 (3 H, m), 2.11 - 2.23 (1 H, m), 2.31 - 2.44 (1 H, m), 4.15 (1 H, ψ q, J = 5 Hz, H-4''), 4.30 (1 H, dt, 3J = 4.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-4'), 4.84 - 5.03 (5 H, m, H-1' & H-6' & H-7''), 5.69 - 5.85 (2 H, m, H-5' & H-6''), 5.94 (1 H, dd, 3J = 15.75 Hz, 4J = 1.5 Hz, H-2), 6.86 (1 H, dd, 3J_1 = 15.75 Hz, 3J_2 = 5 Hz, H-3).

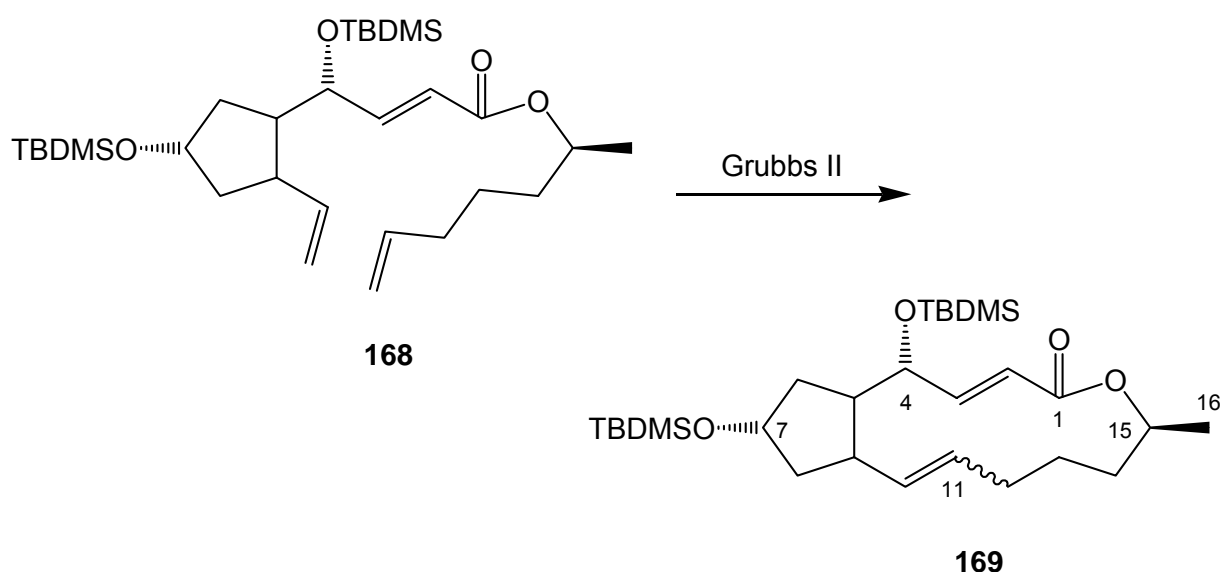
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): δ - 4.9 (q, SiCH_3), - 4.8 (q, 2 x SiCH_3), - 4.4 (q, SiCH_3), 18.0 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.0 (q, C-7'), 24.7 (t, C), 25.8 (q, 3 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 (q, 3 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 33.5 (t, C), 35.4 (t, C), 37.9 (t, C), 42.7 (d, $\text{C}_{1''}$ / C-2''), 43.0 (t, C), 49.3 (d, $\text{C}_{1''}$ / C-2''), 70.7 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 72.8 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 73.0 (d, C-4 / C-1' / C-4''), 113.6 (t, C-6' / C-7''), 114.7 (t, C-6' / C-7''), 121.3 (d, C-2), 138.5 (d, C-5' / C-6''), 143.5 (d, C-5' / C-6''), 149.0 (d, C-3), 166.2 (s, CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 537 (M^+ , <1), 480 ($\text{M}^+ - \text{tBu}$, <5), 479 (5), 423 ($\text{M}^+ - 2 \times \text{tBu}$, 5%), 383 (10), 347 (5), 293 (5), 251 (35), 233 (10), 197 (10), 183 (5), 147 (15), 131 (20), 73 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z errechnet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Si}_2$): 536.3717, gef.: 536.370 (die geringe Intensität von M^+ führte zu einem entsprechend grossen Fehler).

Drehwert: ($c = 0.47$, CHCl_3 , 20 °C), $[\alpha]_{589} = -8.4^\circ$, $[\alpha]_{546} = -10.0^\circ$, $[\alpha]_{405} = -18.1^\circ$, $[\alpha]_{365} = -24.4^\circ$, $[\alpha]_{334} = -29.6^\circ$.

8.2.2.30(+)-4,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-Brefeldin A (169)



Eine Lösung von 17 mg (31.6 μmol) **168** in 11 ml absolutem, entgasten DCM wurde mit 1.5 mg (5 mol%) Grubbs II Kat. (**113**) versetzt und 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wurde die Reaktion mit 0.5 ml Ethylvinylether gequencht und weitere 15 Min. bei RT gerührt. Im Anschluß wurde das Gemisch im Vakuum bis fast zur Trockne konzentriert und über Kieselgel mit cHex / EA (6 : 1) filtriert. Chromatographie auf rotierender DC (cHex / EA = 50 : 1) ergab 12.2 mg (24 μmol , 76%) **169** als farbloses Öl, in einem *E* / *Z*-Verhältnis von 10 : 1 (bestimmt durch die Integralverhältnisse im ^1H -NMR-Spektrum).

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.59.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950 (m), 2926 (m), 2853 (m), 1713 (s), 1470 (m), 1461 (m), 1359 (m), 1251 (s), 1119 (s), 1076 (s), 1003 (m), 965 (m), 937 (s), 834 (s), 772 (s).

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (3 H, s, SiCH_3), 0.01 (3 H, s, SiCH_3), 0.02 (3 H, s, SiCH_3), 0.03 (3 H, s, SiCH_3), 0.85 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (9 H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (3 H, d, $^3J = 6.25$ Hz, H-16), 1.41 - 1.58 (4 H, m), 1.63 - 2.07 (7 H, m), 2.16 - 2.29 (1 H, m), 3.97 - 4.02 (1 H, m), 4.13 - 4.20 (1 H, m), 4.80 - 4.92 (1 H, m, H-4), 5.24 (1 H, dd, $^3J_1 = 15.5$ Hz, $^3J_2 = 9.5$ Hz, H-10), 5.60 (1 H, ddd, $^3J_1 = 15.0$ Hz, $^3J_2 = 10.0$ Hz, $^3J_3 = 5.0$ Hz, H-11), 5.84 (1 H, dd, $^3J = 15.5$ Hz, $^4J = 1.75$ Hz, H-2), 7.27 (1 H, dd, $^3J_1 = 15.5$ Hz, $^3J_2 = 3.25$ Hz, H-3).

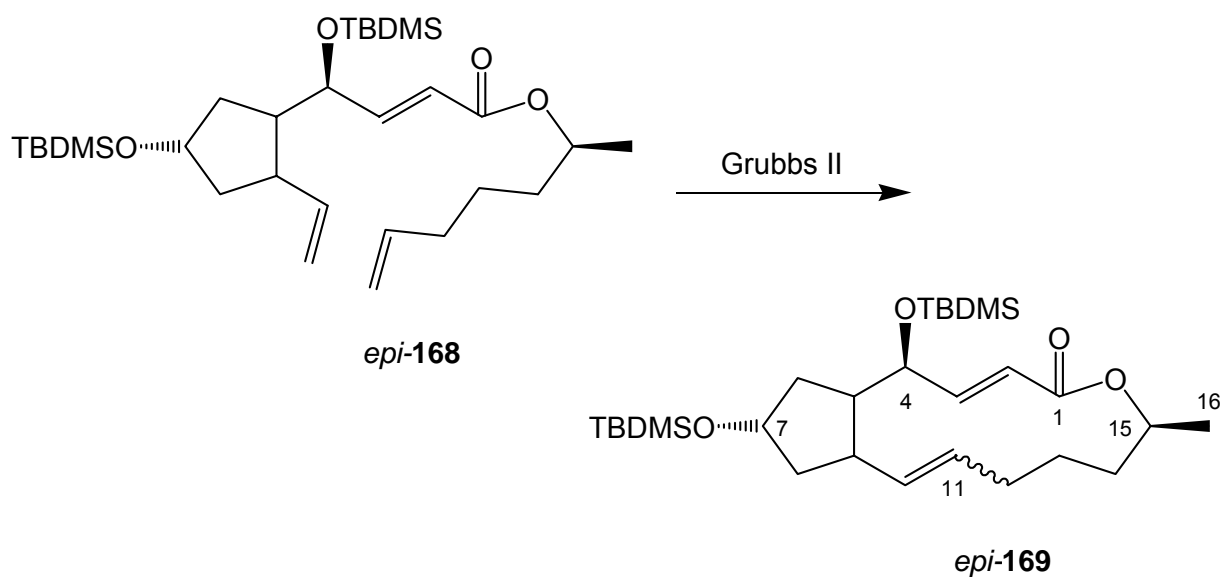
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): - 4.9 (q, SiCH_3), -4.8 (q, SiCH_3), -4.7 (q, SiCH_3), -4.1 (q, SiCH_3), 18.1 (s, 2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (q, C-16), 25.9 (q, 6 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 (t), 31.9 (t), 34.1 (t), 42.1 (t), 43.7 (t), 43.9 (d, C-5 / C-9), 52.8 (d, C-5 / C-9), 71.4 (d, C-4 / C-7 / C-15), 72.8 (d, C-4 / C-7 / C-15), 76.4 (d, C-4 / C-7 / C-15), 118.1 (d, C-2), 129.3 (d, C-10 / C-11), 137.3 (d, C-10 / C-11), 152.5 (d, C-3), 166.4 (s, CO).

MS (EI, 20 eV) m/z (%): 509 (M^+ , 5), 451 (85), 433 (10), 361 (15), 343 (15), 319 (25), 301 (20), 227 (20), 199 (70), 185 (35), 171 (20); 161 (30), 129 (35); 75 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z errechnet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}_2$): 508.3404, gef.: 508.340.

Drehwert: ($c = 0.41$, CHCl_3 , $20\text{ }^\circ\text{C}$): $[\alpha]_{589} = +20.6^\circ$, $[\alpha]_{546} = +25.3^\circ$, $[\alpha]_{405} = +57.8^\circ$, $[\alpha]_{365} = +81.5^\circ$, $[\alpha]_{334} = \text{undurchlässig}$.

8.2.2.31 (+)-4-*epi*-4,7-Di-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-Brefeldin A (*epi*-169)



Durchführung siehe 8.2.2.30

Ausbeute 64%

Verhältnis E / Z: 4 : 1

(bestimmt durch die Integralverhältnisse im ^1H -NMR-Spektrum)

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.71.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951 (s), 2928 (s), 2854 (m), 1718 (s), 1471 (m), 1461 (w), 1255 (s), 1163 (w), 1116 (s); 1005 (m), 966 (m), 835 (s), 774 (s).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = -0.01 (3 H, s, SiCH₃), -0.01 (6 H, s, 2 x SiCH₃), 0.03 (3 H, s, SiCH₃), 0.85 (9 H, s, SiC(CH₃)₃), 0.90 (9 H, s, SiC(CH₃)₃), 1.23 (3 H, d, ³J = 6.25 Hz, H-16), 1.21 - 1.37 (2 H, m), 1.45 - 2.02 (9 H, m), 2.72 (1 H, m), 4.17 (1 H, Ψ q, J = 5.5 Hz), 4.30 (1 H, dd, J₁ = 8.25 Hz, J₂ = 2 Hz), 4.92 (1 H, m), 5.21 (1 H, dd, ³J₁ = 15.5 Hz, ³J₂ = 10 Hz, H-10), 5.58 (1 H, ddd, ³J₁ = 15.0 Hz, ³J₂ = 10.0 Hz, ³J₃ = 5.0 Hz, H-11), 5.68 (1 H, d, ³J = 15.75 Hz, H-10), 6.95 (1 H, dd, ³J₁ = 15.75 Hz, ³J₂ = 8.25 Hz, H-3).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): -5.0 (q, SiCH₃), -4.7 (q, 2 x SiCH₃), -4.1 (q, SiCH₃), 18.1 (s, SiC(CH₃)₃), 18.2 (s, SiC(CH₃)₃), 20.8 (q, C-16), 25.9 (q, 6 x SiC(CH₃)₃), 26.4 (t, C), 32.2 (t, C), 34.4 (t, C), 39.0 (t, C), 39.5 (t, C), 43.9 (d, C-5 / C-9), 50.6 (d, C-5 / C-9), 71.7 (d, C-4 / C-7 / C-15), 73.4 (d, C-4 / C-7 / C-15), 73.6 (d, C-4 / C-7 / C-15), 118.9 (d, C-2), 129.4 (d, C-10 / C-11), 138.0 (d, C-10 / C-11), 152.5 (d, C-3), 166.6 (s, CO).

MS (EI, 20 eV) m/z (%): 509 (M⁺, <1), 451 (75), 423 (15), 375 (20), 333 (15), 319 (35), 301 (20), 275 (10), 237 (15), 227 (20), 215 (25), 199 (70), 171 (35); 161 (50), 129 (35), 75 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z errechnet für [M]⁺ (C₂₈H₅₂O₄Si₂): 508.3404 gef.: 508.341.

Drehwert: (c = 0.36, CHCl₃, 20 °C): [α]₅₈₉ = + 28.7°, [α]₅₄₆ = + 34.6°, [α]₄₀₅ = + 74.8°, [α]₃₆₅ = + 98.3°, [α]₃₃₄ = + 130.5°.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (1 H, m), 1.25 (3 H, d, ³J = 3.25 Hz, H-16), 1.45 - 1.55 (2 H, m), 1.69 - 1.92 (5 H, m), 1.97 - 2.05 (2 H, m), 2.16 (1 H, m), 2.32 (1 H, m), 2.56 - 2.68 (2 H, br, 2 x OH), 4.02 (1 H, d, ³J = 9.5 Hz), 4.26 (1 H, m), 4.82 (1 H, m), 5.27 (1 H, dd, ³J₁ = 15 Hz, ³J₂ = 10 Hz, H-10), 5.68 (1 H, ddd, ³J₁ = 15 Hz, ³J₂ =

10 Hz, $^3J_3 = 4.5$ Hz, H-11), 5.87 (1 H, d, $^3J = 16$ Hz, H-2), 7.37 (1 H, dd, $^3J_1 = 16$ Hz, $^3J_2 = 3$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 20.7 (q, C-16), 26.7 (t), 31.7 (t), 33.9 (t), 40.9 (t), 42.8 (t), 44.2 (d, C-5 / C-9), 51.7 (d, C-5 / C-9), 71.9 (d, C-4 / C-7 / C-15), 72.0 (d, C-4 / C-7 / C-15), 75.5 (d, C-4 / C-7 / C-15), 117.0 (d, C-2), 130.1 (d, C-10 / C-11), 136.7 (d, C-10 / C-11), 152.6 (s, C-3), 166.9 (CO).

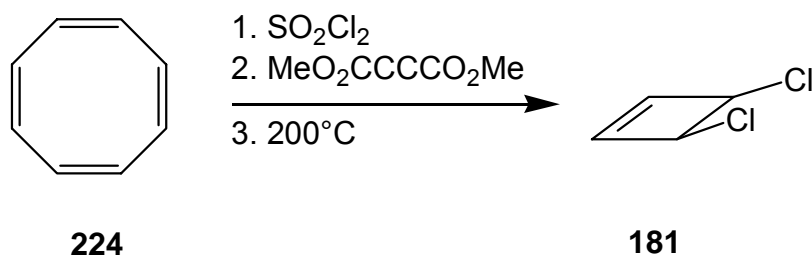
MS (EI, 70 eV) m/z (%): 280 (M^+ , 5), 244 (5), 220 (5), 202 (10), 157 (15), 133 (15), 122 (15); 119 (45), 105 (20), 91 (50), 55 (100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z errechnet für $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$): 280.1675 gef.: 280.167.

Drehwert: ($c = 0.18$, CHCl_3 , 20 °C): $[\alpha]_{589} = + 58^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 70^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 154^\circ$, $[\alpha]_{365} = + 206^\circ$, $[\alpha]_{334} = \text{undurchlässig}$ (Lit.^[58]: $[\alpha]_{\text{D}} = + 90^\circ$, $c = 0.4$, MeOH).

8.2.3 Synthesevorschriften zu Teil B, Stereospezifische Trans- formationen an Cyclobutadien-Fe(CO)₃-Komplexen

8.2.3.1 *cis*-1,2-Dichlor-3-cyclobuten (**181**)^[219,238]



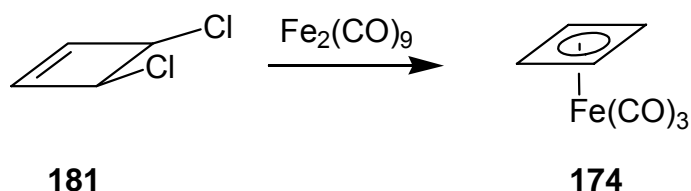
Eine Lösung von 27 ml Cyclooctatetraen (0.24 mol) in 70 ml CCl₄ wurde tropfenweise mit 9.4 ml (0.24 mol) SO₂Cl₂ versetzt. Hierbei wurde so verfahren, daß zunächst 2 ml vorgelegt und nach Reaktionsbeginn fortgefahren wurde. Dabei war vor allem darauf zu achten, daß die Temperatur keine 30°C übersteigt. Nach beendeter Zugabe wurde für 15 Min. refluxiert und durch Zugabe von K₂CO₃ überschüssige HCl neutralisiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach Filtration direkt mit 27.9 ml (0.23 mol) Acetylendimethylcarboxylat versehen und für 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das ungereinigte Diels-Alder Addukt konzentrierte man unter reduziertem Druck und überführte es in einen Tropftrichter mit Druckausgleich für die folgende Flash-Pyrolyse. Bei einem Druck von etwa 30 mbar und 200°C wurde das Rohprodukt schließlich pyrolysiert. Anschließende Destillation ergab 5.18 g (18%) des gewünschten Produktes **181** in einer Reinheit >95% als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 56 - 58°C (40 mbar / Lit.: 70 - 71°C, 73 mbar).

GC (Optima1-MS, 50°C 2 Min. → 10°C / Min. → 300°C 5 Min., 1.08 bar H₂):

R_t (**181**): 5.83 Min.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 5.12 (2 H, ψ_t , 3J = 1.25 Hz, H-1 & H-2), 6.24 (2 H, ψ_t , 3J = 1 Hz, H-3 & H-4).

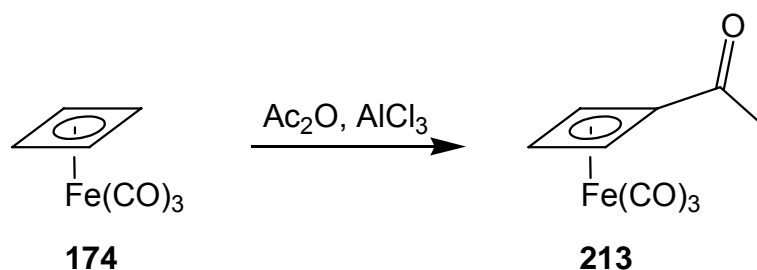
8.2.3.2 Tricarbonyl-(η^4 -1,3-cyclobutadien)-eisen(0) (174**)^[239]**

Eine Lösung von 11.47 g (93.3 mmol) **181** in 70 ml Toluol wurde unter Argon mit 12 g (0.33 mmol) $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ versetzt und auf 55°C erhitzt. Nach Ende der CO-Entwicklung wurde so lange portionsweise $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ hinzugegeben, bis diese sich einstellte (insges. ~ 80 g, 219 mmol). Anschließend wurde eine weitere Stunde bei 55°C gerührt, die Lösung nach Erkalten durch Celite filtriert und der Rückstand gründlich mit Pentan gewaschen. Eine fraktionierte Destillation ergab **174** in einer Ausbeute von 8.33 g (46%) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 76°C (21 mbar / Lit.: 47°C, 4 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 3.95 (4 H, s).

8.2.3.3 Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-acetyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (**213**)



Zu einer Lösung von 1.48 g (7.72 mmol) **174** in 15 ml absolutem DCM wurden bei -20°C Essigsäureanhydrid (776 μl , 8.1 mmol) gegeben. Anschließend wurde portionsweise mit 2.16 g (16.2 mmol) AlCl_3 versetzt und die Lösung so lange gerührt, bis die DC-Kontrolle kein Edukt mehr anzeigte. Daraufhin wurde die Lösung in eine wässrige NaHCO_3 -Lsg. (5%, 25 ml) überführt und die Suspension mit DCM extrahiert (3 x 15 ml). Die vereinten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Säulenchromatographie auf Kieselgel (cHex / EA = 4 : 1) ergab 986 mg **213** (54%) als ein gelbes Öl.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.21.

IR (cm^{-1}): 3096 (w), 2360 (w), 2050 (s, CO), 1964 (s, CO), 1665 (s, CO), 1430 (m), 1352 (w), 1309 (w), 1161 (m), 927 (w).

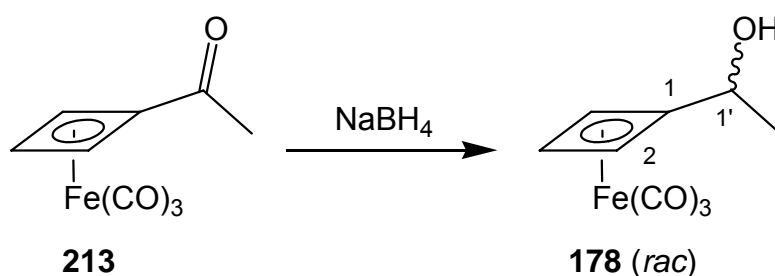
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (3 H, s, CH_3), 4.42 (1 H, s, H-3), 4.55 (2 H, s, H-2 & H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 25.2 (q, COCH_3), 64.9 (d, 2 x C-2 & C-4), 69.4 (s, C-3), 70.1 (s, C-1), 197.2 (s, COCH_3), 211.8 (s, 3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 234 (M^+ , 1), 206 ($M^+ - CO$, 19), 178 ($M^+ - 2 CO$, 7), 150 ($M^+ - 3 CO$, 69), 124 (100), 96 (24), 84 (21), 82 (31), 81 (59), 56 (Fe, 94).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. [M^+] ($C_9H_6O_4Fe$): 233.9615, gef.: 233.962.

8.2.3.4 *rac*-Tricarbonyl- $[\eta^4$ -(1-hydroxyethyl)-1,3-cyclobutadien]-eisen(0) (**178**)



391 mg (1.24 mmol) **213** wurden in 15 ml einer Mischung aus EtOH / Dioxan (4 : 1) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurde mit 260 mg $NaBH_4$ (5 eq, 6.8 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung durch Zugabe von Eis gequencht und mit EA (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (25 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne konzentriert. Zur Aufreinigung wurde an Kieselgel mit cHex / EA (2 : 1) als Eluenten chromatographiert und 251 mg *rac*-**178** (78%) als niedrig schmelzender, gelblicher Feststoff erhalten.

R_f (cHex / EA = 2 : 1): 0.26.

IR (cm^{-1}): 3325 (m, OH), 2972 (w, CH_2), 2340 (w), 2037 (s, CO), 1943 (s, CO), 1371, (w), 1296 (w), 1130 (w), 1102 (w), 1056 (w), 876 (w).

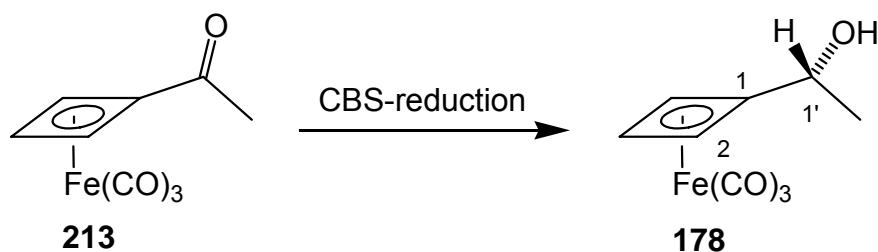
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (3 H, d, $^3J = 5.5$ Hz, CH_3), 1.24 (1 H, d, $^3J = 6.5$ Hz, OH), 4.07 (2 H, s, H-2 & H-4), 4.17 (1 H, s, H-3), 4.30 (1 H, ψq , $^3J = 6.25$ Hz, CHOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 22.6 (q, C-6), 61.9 (d), 62.4 (d, C-2 / C-4), 62.6 (d, C-2 / C-4), 63.5 (d, C), 89.9 (s, C-1), 214.4 (s, 3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 236 (M^+ , 17), 208 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 65), 180 ($\text{M}^+ - 2 \text{ CO}$, 47), 152 ($\text{M}^+ - 3 \text{ CO}$, 79), 134 (76), 126 (64), 108 (100), 81 (14), 73 (13), 56 (Fe, 32).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. [M^+] ($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4\text{Fe}$): 235.977, gef.: 235.977.

8.2.3.5 *R*-Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-hydroxyethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (**178**)



Zu einer Lösung von frisch hergestelltem (S)-Me-CBS-Kat. (0.35 mmol) und 986 mg (4.2 mmol) **213** in 10 ml THF wurden bei 0°C 0.75 ml einer BH_3^*DMS -Lösung (2 M in THF) gegeben. Nach 5 Min. wurden weitere 1.56 ml hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Überschüssiges Boran wurde daraufhin mit MeOH (3 ml) gequenchet. Nach 1 h wurde die Lösung im Vakuum konzentriert und an Kieselgel (cHex / EA = 3 : 1) säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 734 mg **178** (90%, 92%ee) als niedrig schmelzender, gelber Feststoff erhalten.

Drehwert: ($c = 0.963$, CHCl_3 , $20\text{ }^\circ\text{C}$, $92\%\text{ee}$), $[\alpha]_{589} = + 2.2^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 2.0^\circ$,
 $[\alpha]_{405, 365, 334} = \text{undurchlässig}$.

HPLC (Chiralcel OJ, $n\text{-Hex} / i\text{-PrOH} = 95 : 5$, $v = 0.5\text{ ml Min.}^{-1}$, $\lambda = 254\text{ nm}$, $92\%\text{ee}$):

R_t (**S-178**): 20.1 Min.,

R_t (**R-178**): 22.2 Min.

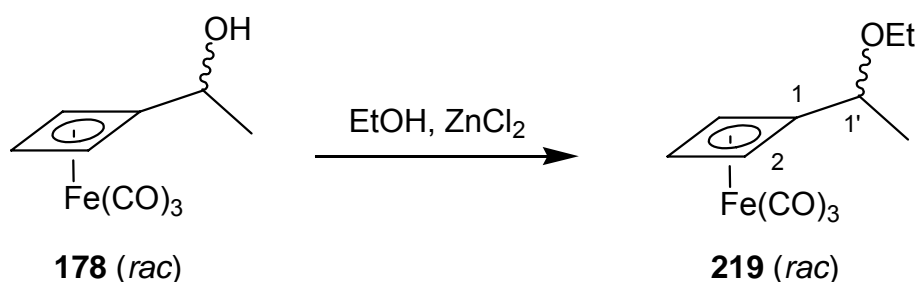
x-ray: crystal data and details of the structure determination:

Crystal Data

Formula	C ₉ H ₈ Fe O ₄
Formula Weight	236.00
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)
a, b, c [Angstrom]	7.5292(4) 11.9636(7) 22.1301(15)
V [Ang ³]	1993.4(2)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.573
Mu(MoKa) [/mm]	1.496
F(000)	960
Crystal Size [mm]	0.20 x 0.20 x 0.00
Data Collection	
Temperature (K)	100
Radiation [Angstrom] MoKa	0.71073
Theta Min-Max [Deg]	1.8, 27.0
Dataset	-9: 6 ; -9: 15 ; -28: 24
Tot., Uniq. Data, R(int)	8568, 4164, 0.059
Observed data [$I > 2.0\text{ sigma}(I)$]	3567
Refinement	
Nref, Npar	4164, 261
R, wR ₂ , S	0.0478, 0.1283, 1.05
$w = 1/[s^2(F_o^2) + (0.0658P)^2 + 1.6391P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Max. and Av. Shift / Error	0.41, 0.01

Flack x 0.01(3)
 Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å³] -0.35, 0.94

8.2.3.6 Tricarbonyl-[η^4 -(1-ethoxyethyl)-1,3-cyclobutadien]-eisen(0) (*rac*-**219**)



Eine Lösung aus Alkohol *rac*-**178** (121 mg, 0.51 mmol) und Ethanol (1.54 mmol, 88 μ l) in 10 ml DCM wurde auf 0°C gekühlt und mit 35 mg wasserfreiem ZnCl₂ (0.5 eq, 0.26 mmol) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß auf RT erwärmt und für 12 h gerührt. Nach Reaktionsende wurde mit 30 ml DCM verdünnt, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung über Celite filtriert. Konzentration unter reduziertem Druck gefolgt von Chromatographie an Kieselgel (cHex / EA = 6 : 1) ergab 134 mg *rac*-**219** (99%) als ein gelbes Öl.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.53.

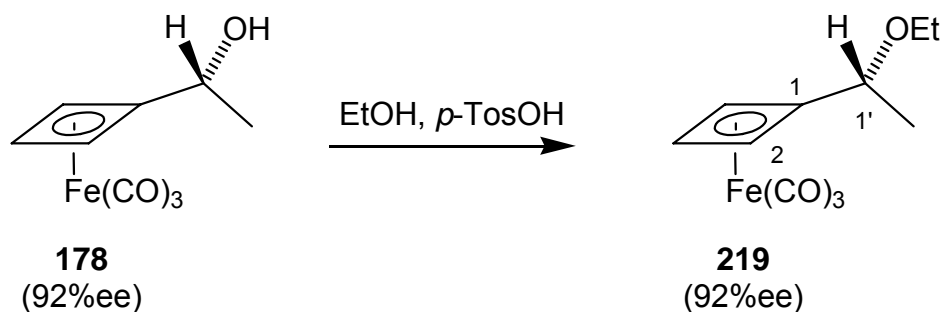
IR (cm⁻¹): 2974 (m, CH), 2928 (w, CH), 2866 (w, CH), 2036 (s, CO), 1961 (s, CO), 1481, (w), 1446, (w), 1317 (m), 1299 (w), 1129 (m), 1098 (m), 1082 (m), 935 (w).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (3 H, d, ³J = 6.6 Hz, H-2'), 1.18 (3 H, t, ³J = 6.7 Hz, OCH₂CH₃), 3.37 - 3.63 (2 H, m, OCH₂CH₃), 3.82 (1 H, q, ³J = 6.5 Hz, H-1'), 4.00 (1 H, d, ³J = 9.0 Hz, H-3), 4.12 (2 H, d, ³J = 7.8 Hz, H-2 & H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 15.4 (q, OCH_2CH_3), 19.6 (q, C-2'), 62.5 (d, C-3), 62.9 (d, C-2 / C-4), 63.0 (d, C-2 / C-4), 64.3 (t, OCH_2CH_3), 70.8 (d, C-1'), 86.5 (s, C-1), 214.5 (s, 3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 264 (M^+ , 1), 236 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 18), 208 ($\text{M}^+ - 2 \text{ CO}$, 25), 180 ($\text{M}^+ - 3 \text{ CO}$, 18), 136 (100), 134 (52), 110 (29), 81 (10), 56 (Fe, 32).

8.2.3.7 *R*-Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-ethoxyethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (**219**)



173 mg (0.66 mmol) **178** wurden in 8 ml Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Nachdem mit 15 mol% (19 mg) *p*-TosOH versetzt worden war, ließ man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und rührte über Nacht. Anschließend wurde mit 20 ml DCM verdünnt, 1 x mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (15 ml) extrahiert und die wässrige Phase mit DCM zurückextrahiert (2 x 10 ml). Die vereinten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel (cHex / EA = 6 : 1) erhielt man 134 mg **219** (74%) als ein gelbes Öl.

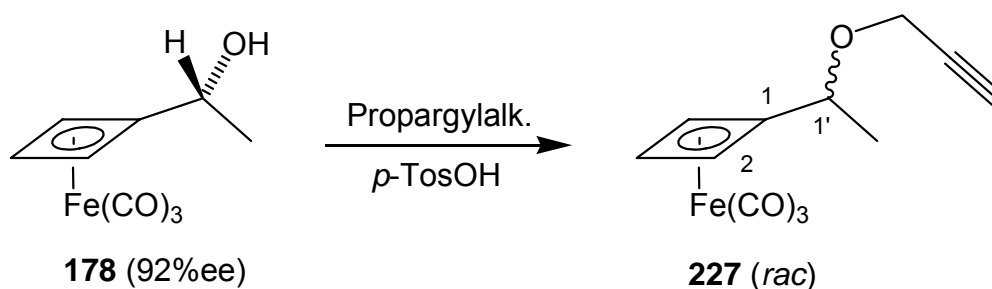
Drehwert: ($c = 1.117$, CHCl_3 , 20 °C, 92%ee), $[\alpha]_{589} = + 36.9^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 43.0^\circ$, $[\alpha]_{405} = + 67.1^\circ$, $[\alpha]_{365, 334} = \text{undurchlässig}$.

HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-Hex / *i*-PrOH = 97 : 3, $v = 0.5 \text{ ml Min.}^{-1}$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 92%ee):

R_t (S-**219**): 6.9 Min.;

R_t (R-**219**): 7.6 Min.

8.2.3.8 Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-prop-2-inyloxyethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (*rac*-**227**)



Zu einer Lösung von Alkohol **178** (60 mg, 0.25 mmol) in Propargylalkohol (1 ml) wurden 0.5 eq *p*-TosOH (0.13 mmol, 24 mg) bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst 2 h bei 0°C und dann 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 30 ml DCM verdünnt und die org. Phase mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 x 15 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (1 x 10 ml) extrahiert. Dann wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man erhielt nach Chromatographie auf Kieselgel (cHex / EA = 6 : 1) 53 mg *rac*-**227** (77%) als ein gelbes Öl.

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.35.

IR (cm⁻¹): 3302 (m), 2978 (w, CH), 2933 (w, CH), 2856 (w, CH), 2039 (s, CO), 1961 (s, CO), 1445 (m), 1375 (m), 1319 (w), 1300 (w), 1119 (m), 1074 (s), 1030 (m), 827 (m).

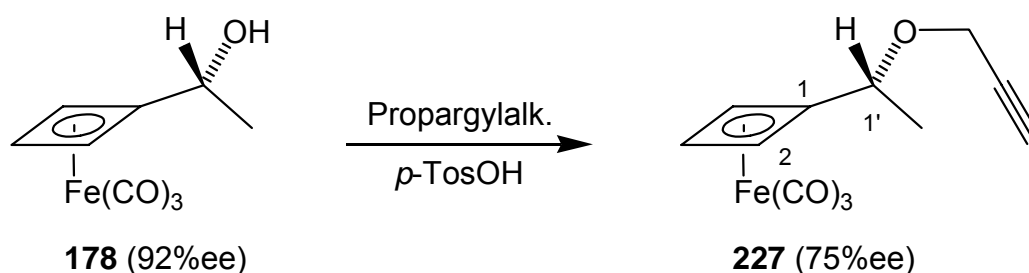
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3 H, d, $^3J = 6.5$ Hz, H-2'), 2.41 (1 H, t, $^4J = 2.5$ Hz, OCH_2CCH), 4.04 (1 H, d, $^3J = 9.25$ Hz, H-3), 4.1 (1 H, q, $^3J = 6.5$ Hz, H-1'), 4.16 (2 H, d, $^3J = 9.25$ Hz, H-2 & H-4), 4.21 (2 H, dd, $^2J = 6.5$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, OCH_2CCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (q, C-2'), 55.7 (t, OCH_2CCH), 63.0 (d, C-2 / C-4), 63.2 (d, C-2 / C-4), 69.8 (d, C-1'), 74.6 (d, OCH_2CCH), 79.6 (d, C-3), 84.6 (s, OCH_2CCH), 92.0 (s, C-1), 214.2 (s, 3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 274 (M^+ , <1), 246 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, <1), 218 ($\text{M}^+ - 2 \text{CO}$, 20), 190 ($\text{M}^+ - 3 \text{CO}$, 24), 158 (37), 134 (58), 81 (44), 56 (Fe, 100).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. [$\text{M}^+ - \text{CO}$] ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{Fe}$): 245.9979, gef. 245.998.

8.2.3.9 *R*-Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-prop-2-inyloxyethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (227)



Zu einer Lösung von **178** (39 mg, 0.16 mmol, 92%ee) in Propargylalkohol (5 ml) wurden 0.1 eq *p*-TosOH (0.016 mmol, 3.2 mg) bei 0°C gegeben. Innerhalb einer Stunde wurde der Kolben auf RT erwärmt und die Lösung mit 20 ml DCM verdünnt. Anschließend wurde die org. Phase mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x 10 ml) extrahiert und mit ges. NaCl -Lsg. (1 x 10 ml) gewaschen. Nachdem über Na_2SO_4 getrocknet wurde, entfernte man das Lösungsmittel unter reduziertem Druck. Der

Rückstand wurde auf Kieselgel mit cHex / EA (6 : 1) als Eluenten gereinigt und ergab 33 mg (73 %, 75% ee) des gewünschten Produktes **227** als eine gelb-ölige Flüssigkeit.

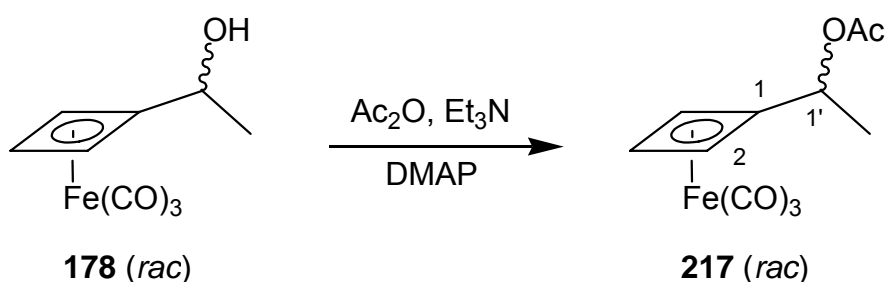
Drehwert: ($c = 0.718$, CHCl_3 , 20°C , 75%ee) $[\alpha]_{589} = + 30.9^\circ$, $[\alpha]_{546} = + 34.6^\circ$, $[\alpha]_{405, 365, 334} = \text{undurchlässig}$.

HPLC (Chiralpak AD-H, $n\text{-Hex} / i\text{-PrOH} = 97 : 3$, $v = 0.5 \text{ ml Min.}^{-1}$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 75%ee):

R_t (**S-227**): 9.0 Min.;

R_t (**R-227**): 10.2 Min.

8.2.3.10 Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-acetoxyethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (**rac-217**)



Eine Lösung aus 135 mg (0.57 mmol) **rac-178** in 8 ml DCM wurde bei 0°C mit 5 eq (2.86 mmol, 270 μl) Essigsäureanhydrid, 5 eq (2.86 mmol, 397 μl) Triethylamin und 5 mol% DMAP (4 mg, 0.03 mol) versetzt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen und rührte über Nacht. Nach Reaktionsende konzentrierte man im Vakuum und erhielt nach Chromatographie an Kieselgel (cHex / EA = 4 : 1) 133 mg **rac-217** (79%) als ein gelbes Öl.

R_f (cHex / EA = 4 : 1): 0.22.

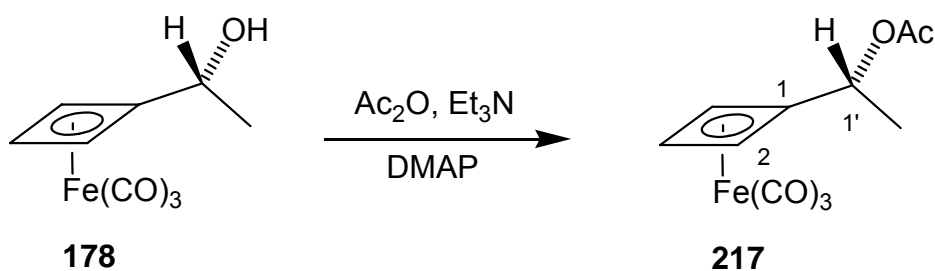
IR (cm^{-1}): 3109 (w, CH), 2984 (w, CH), 2936 (w, CH), 2040 (s, CO), 1960 (s, CO), 1733 (s, CO), 1450 (w), 1370 (m), 1320 (w), 1233 (s), 1045 (m), 938 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3 H, d, $^3J = 6.5$ Hz, H-2'), 2.03 (3 H, s, COCH_3), 4.05 (2 H, s, H-2 & H-4), 4.14 (1H, s, H-3), 5.32 (1 H, q, $^3J = 6.5$ Hz, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 18.6 (q), 21.0 (q), 62.5 (d), 63.4 (d), 63.5 (d), 65.8 (d), 84.0 (s, C-1), 170.2 (s, COCH_3), 214.1 (s, 3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 250 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 4), 222 ($\text{M}^+ - 2 \text{ CO}$, 10), 194 ($\text{M}^+ - 3 \text{ CO}$, 45), 168 (97), 134 (38), 115 (21), 108 (57), 81 (35), 56 (Fe, 100).

8.2.3.11 *R*-Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-acetoxyethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (217)



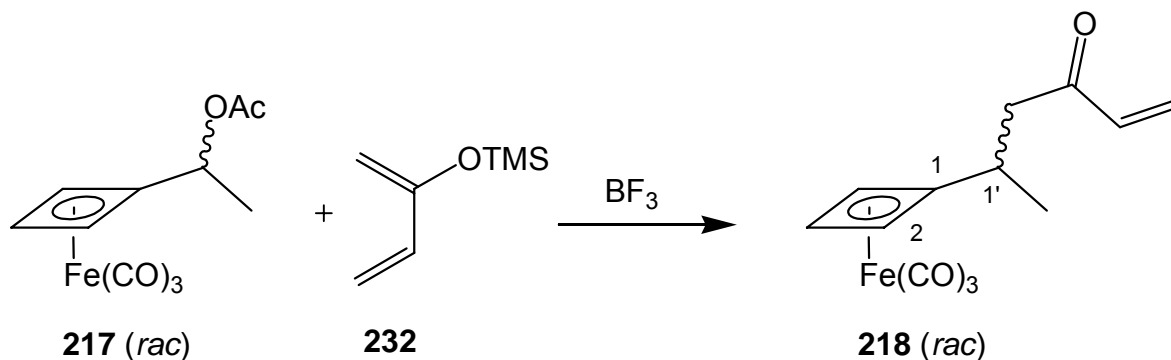
Durchführung siehe 8.2.3.10

Ausbeute: 83%

Drehwert: ($c = 0.588$, CHCl_3 , 20°C , 92%ee) $[\alpha]_{589} = + 81.4$, $[\alpha]_{546} = + 97.3$,

$[\alpha]_{405, 365, 334} = \text{no transmission}$.

8.2.3.12 Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-methyl-3-oxopent-4-enyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (*rac*-**218**)



54 mg (0.18 mmol) Acetat *rac*-**217** und 33 mg (0.24 mmol) **232** wurden in 1 ml DCM gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden dann 25.3 μl (1.1 eq, 0.2 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ tropfenweise zugegeben und 1 h gerührt. Überschüssiges BF_3 wurde durch Zugabe von 2 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. gequencht und die resultierende Suspension anschließend mit DCM (2 x 1 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen (1 x 1 ml), über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (cHex / EA = 6 : 1) gereinigt, man erhielt 36 mg (59 %) des gewünschten Produktes *rac*-**218** als ein gelbes Öl.

R_f (cHex / EA = 6 : 1): 0.19.

IR (cm^{-1}): 2968 (w, CH), 2931 (w, CH), 2034 (s, CO), 1942 (s, CO), 1699 (m), 1680 (s, CO), 1399 (m), 1374 (w), 1358 (m), 1080 (w), 984 (m), 959 (m).

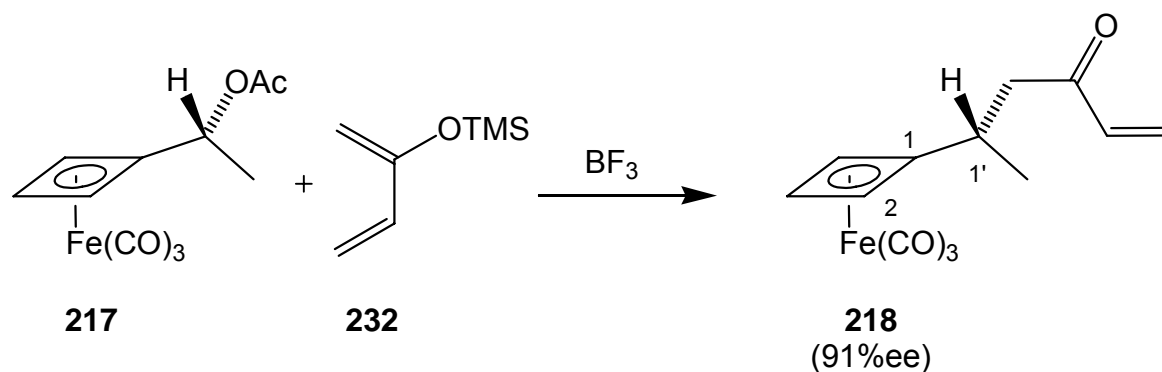
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (3 H, d, $^3J = 6.5$ Hz, H-2'), 2.56 (2 H, dd, $^2J = 16.75$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, CH_2CO), 2.86 (1 H, m, $^3J = 7$ Hz, H-1'), 3.89 (1 H, d, $^4J = 9.25$ Hz, H-2 / H-4), 3.96 (1 H, d, $^4J = 9.0$ Hz, H-2 / H-4), 4.05 (1 H, s, H-3), 5.84 (1 H, dd, $^2J = 1.5$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.19 (1 H, dd, $^2J = 1.5$ Hz, $^3J = 17.75$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.33 (1 H, dd, $^3J_1 = 10$ Hz, $^3J_2 = 17.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 18.9 (q, C-2'), 26.9 (d, C-1'), 46.5 (t, CH_2CO), 60.9 (d), 62.4 (d), 62.8 (d), 93.1 (s, C-1), 128.6 (t, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.5 (d, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 198.6 (s, CH_2CO), 214.9 (s, 3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 260 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 7), 232 ($\text{M}^+ - 2 \text{ CO}$, 27), 204 ($\text{M}^+ - 3 \text{ CO}$, 40), 178 (100), 148 (18), 134 (27), 121 (16), 108 (18), 84 (32), 56 (Fe, 37).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. [$\text{M}^+ - \text{CO}$] ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{Fe}$): 260.013, gef. 260.013.

8.2.3.13 *R*-Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-methyl-3-oxopent-4-enyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (218)



Durchführung siehe 8.2.3.12

Ausbeute: 68%, 91%ee

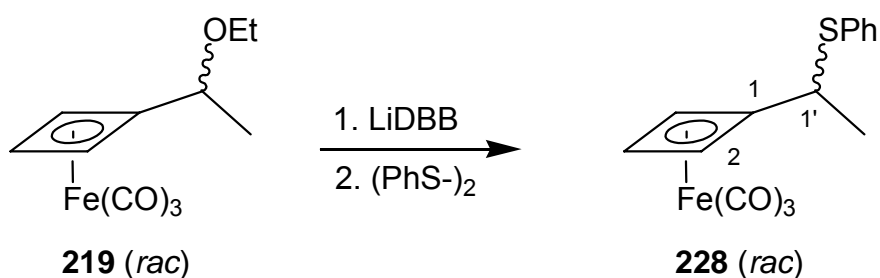
Drehwert: ($c = 1.123$, CHCl_3 , 20°C , 91%ee) $[\alpha]_{589} = +9.4^\circ$, $[\alpha]_{546} = +9.2^\circ$, $[\alpha]_{405, 365}$, $[\alpha]_{334} = \text{undurchlässig}$.

HPLC (Chiralpak AS, $n\text{-Hex} / i\text{-PrOH} = 97 : 3$, $v = 0.5 \text{ ml Min.}^{-1}$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, 91%ee):

R_t (R-**218**): 14.2 Min.;

R_t (S-**218**): 22.2 Min.

8.2.3.14 Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-phenylsulfanylethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) (*rac*-**228**)



Zu einer Lösung von 186 mg (0.7 mmol) DBB in 15 ml absolutem THF wurde bei 0°C ein großer Überschuß Lithium (100 mg, 20 eq) gegeben. Nach 4 h wurde die resultierende blaue Lösung auf -78°C gekühlt und via Transferkanüle in einen Langhals-Schlenk Kolben transferiert. Dann wurden 46 mg (0.17 mmol) *rac*-**219** in abs. THF (2 ml) gelöst, zur LiDBB-Lsg. hinzugegeben und für weitere 30 Min. gerührt. Anschließend wurde die nunmehr braune Lösung mit 95 mg (0.44 mmol) Diphenyldisulfid versetzt. Nach 1 h gab man das Reaktionsgemisch in Wasser (30 ml) und extrahierte die wäßrige Phase mit MTB-Ether (3 x 15 ml). Die vereinten org. Phasen wurden schließlich über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt. Chromatographie auf rotierender DC (cHex 100%) ergab 29 mg (48%) des gewünschten Produktes *rac*-**228** als ein gelbes Öl.

R_f (cHex, 100%): 0.77.

IR (cm^{-1}): 3070 (w, CH), 2970 (w, CH), 2922 (w, CH), 2036 (s, CO), 1985 (s, CO), 1581 (s), 1476 (m), 1436 (m), 1372 (w), 1087 (w), 1022 (m), 748 (m).

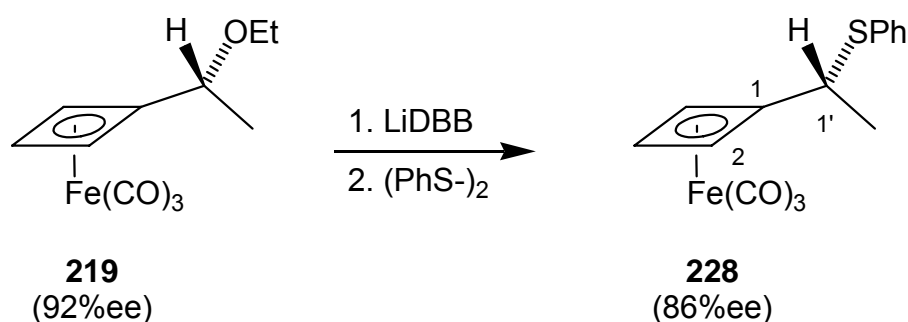
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (3 H, d, $^3J = 6.75$ Hz, H-2'), 3.57 (1 H, d, $^4J = 9.0$ Hz, H-2 / H-4), 3.64 (1 H, q, $^3J = 6.75$ Hz, H-1'), 4.01 (1 H, s, H-3), 4.07 (1 H, d, $^4J = 9.0$ Hz, H-2 / H-4), 7.29 - 7.49 (5 H, m, SC_6H_5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 19.5 (q, C-2'), 41.7 (d, C-1'), 61.8 (d, C-2 / C-4), 61.9 (d, C-2 / C-4), 63.6 (d, C-3), 88.4 (s, C-1), 100.8 (s, C_{ar}), 128.0 (d, C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 133.8 (C_{ar}), 214.5 (3 x CO).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 328 (M^+ , 2), 300 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 22), 272 ($\text{M}^+ - 2 \text{ CO}$, 4), 244 ($\text{M}^+ - 3 \text{ CO}$, 60), 210 (30), 207 (65), 166 (21), 134 (30), 111(25), 109 (100), 83 (29), 56 (Fe, 18), 55 (59).

HRMS (EI, 70 eV) m/z ber. [$\text{M}^+ - \text{CO}$] ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{Fe}$): 327.9857, gef. 327.983.

8.2.3.15 *R*-Tricarbonyl- $[\eta^4\text{-(1-phenylsulfanylethyl)-1,3-cyclobutadien}]$ -eisen(0) **228**



Durchführung siehe 8.2.3.14

Ausbeute: 48%, 86%ee

Drehwert: ($c = 0.642$, CHCl_3 , 20°C , $86\%\text{ee}$) $[\alpha]_{589} = + 5.6$, $[\alpha]_{546} = + 1.5$, $[\alpha]_{405} = - 123.3$, $[\alpha]_{365, 334} = \text{undurchlässig}$.

HPLC (Chiralcel OD-H, $n\text{-Hex} / i\text{-PrOH} = 100 : 0$, $v = 0.3 \text{ ml Min.}^{-1}$, $\lambda = 254 \text{ nm}$, $86\%\text{ee}$):

R_t (S-**228**): 39.5 Min.;

R_t (R-**228**): 58.4 Min.

9 Literaturverzeichnis

1. Mutschler, E. *Arzneimittelwirkungen*; wissenschaftl. Verlags GmbH: Stuttgart, 1996; Vol. 7.
2. Woodward, R. B. *Angew. Chem.* **1957**, 69, 50.
3. Omura, S. *Macrolide Antibiotics - Chemistry, Biology and Practice*, 2 ed.; Academic Press, 2002.
4. Schönfeld, W.; Kirst, H. A. *Macrolide Antibiotics*, 1st ed.; Birkhäuser Verlag: Basel-Boston-Berlin, 2002.
5. Laatsch, H. *Antibase 3.0, A Database for Rapid Structure Identification of Microbial Metabolites*; Chemical Concepts GmbH: Weinheim, Germany, 1998.
6. Buckingham, J. *Dictionary of Natural Products on CD-ROM. Version 9:1*; Chapman & Hall / CRC Press: Boca Raton, FL., 2000.
7. Service, C. A. *CAS Database*; American Chemical Society: Washington, DC., 2001.
8. Singleton, V. L.; Bohonos, N.; Ullstrup, A. J. *Nature* **1958**, 181, 1072 - 1073.
9. Weber, H. P.; Hauser, D.; Sigg, H. P. *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2763.
10. Betina, V. *Folia Microbiol.* **1992**, 1, 3 - 11.
11. Fox, B. M.; Vroman, J. A.; Fanwick, P. E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3915 - 3924.
12. Konno, S.; Mordente, J. A.; Chen, Y.; Wu, J. M.; Tazaki, H.; Mallouh, C. *Mol. Urol.* **1998**, 2, 7.
13. Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; R., S.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, J.; Langeley, J.; Cronise, P.; Viagro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757 - 766.
14. Nuchtern, J. G.; Bonifacino, J. S.; Biddison, W. E.; Klausner, R. D. *Nature* **1989**, 339, 223 - 226.
15. Nebenführ, A.; Ritzenthaler, C.; Robinson, D. G. *Plant Physiol.* **2002**, 130, 1102 - 1108.
16. Jackson, C. L. *Subcell. Biochem.* **2000**, 34, 233-272.
17. Sciaky, N.; Presley, J.; Smith, C.; Zaal, K. J. N.; Cole, N.; Moreira, J. E.; Terasaki, M.; Siggia, E.; Lippincott-Schwartz, J. *J. Cell Biol.* **1997**, 139, 1137 - 1155.
18. Klausner, R. D.; Donaldson, J. G.; Lippincott-Schwartz, J. *J. Cell Biol.* **1992**, 134, 1071 - 1080.
19. Klausner, R. D.; Donaldson, J. G.; Lippincott-Schwartz, J. *J. Cell Biol.* **1992**, 116, 1071 - 1080.
20. Masamune, S.; Bates, G. S.; Corcoran, J. W. *Angew. Chem.* **1977**, 89, 602.
21. Cross, B. E.; Hendley, P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 124 - 125.
22. Hutchinson, C. R.; Kurobane, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2477 - 2480.
23. Hutchinson, C. R.; Kurobane, I.; Mabuni, C. T.; Kumola, R. W.; McInnes, A. G.; Walter, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2474 - 2477.
24. Hutchinson, C. R.; Shu-Wen, L. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3507 - 3513.
25. Ohta, T.; Sunagawa, M.; Nishimaki, K.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1983**, 20, 1567 - 1576.
26. Yamamoto, Y.; Hori, A.; Hutchinson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2471 - 2474.

27. Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 51, 4705 - 4708.
28. Baudouy, R.; Crabbe, P.; Greene, A. E.; Le Drian, C.; E., O. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 26, 2243 - 2246.
29. Greene, A. E.; Le Drian, C.; Crabbe, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7583 - 7584.
30. Koeksal, Y.; Raddatz, P.; Winterfeldt, E. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 486 - 487.
31. Raddatz, P.; Winterfeldt, E. *Angew. Chem.* **1981**, 93, 281 - 282.
32. Bartlett, P. A.; Green, F. R., III. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4858 - 4865.
33. Honda, M.; Hirata, K.; Sueoka, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2679 - 2682.
34. Kithara, T.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 32, 3021 - 3024.
35. Kithara, T.; Mori, K. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2935 - 2944.
36. Le Drian, C.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5473 - 5483.
37. Marx, K. H.; Raddatz, P.; Winterfeldt, E. *Liebigs. Ann. Chem.* **1984**, 3, 474 - 482.
38. Marx, K. H.; Raddatz, P.; Winterfeldt, E. *Liebigs. Ann. Chem.* **1984**, 3, 462 - 473.
39. Gais, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 273 - 276.
40. Gais, H. J.; Lied, T. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 143 - 145.
41. Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 26, 2243 - 2246.
42. Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 645.
43. Lecocq, J.; Ballou, C. E. *Biochemistry* **1974**, 3, 976.
44. Mori, K. *Tetrahedron* **1975**, 31, 3011.
45. Corey, E. J.; Ventkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.
46. Miashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 43, 3772.
47. Seuring, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 1175.
48. Trost, B. M.; Lynch, J.; Renaut, P.; Steinmann, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 284 - 291.
49. Nakatani, K.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2209 - 2212.
50. Baker, R.; Keen, R. B.; Morris, M. D.; Turner, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 987.
51. Livinghouse, T.; Stevens, R. *Chem. Commun.* **1978**, 17, 754 - 756.
52. Bernardes, V.; Kann, N.; Riera, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6670 - 6671.
53. Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2153 - 2154.
54. Carnell, A. J.; Casy, G.; Gorins, G.; Kompany-Saeid, A.; McCague, R.; Olivo, H. F.; Roberts, S. M.; Willetts, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1994**, 3431.
55. Casy, G.; Gorins, G.; McCague, R.; Olivo, H. F.; Roberts, B. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1085.
56. Tomooka, K.; Ishikawa, K.; T., N. *Synlett* **1995**, 901.
57. Hatakeyama, S.; Sugawara, K.; Kawamura, M.; Takano, S. *Synlett* **1990**, 11, 691 - 693.
58. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2237 - 2252.
59. Yamaguchi, M.; Innaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
60. Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3517.
61. Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.
62. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

63. Mukaiyama, T.; Matsueda, R.; Maruyama, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1271.
64. Feldman, K. S.; Berven, H. N.; Romanelli, A. L.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6851.
65. Kim, D.; Lee, J.; Shim, P. J.; Lim, J. I.; Doi, T.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 772 - 781.
66. Schreiber, S. L.; Meyers, H. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5198 - 5200.
67. Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644 - 5646.
68. Wang, Y.; Romo, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3231 - 3234.
69. Velcicky, J. *Dissertation*, Universität zu Köln 2002.
70. Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155 - 7158.
71. Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593 - 1594.
72. Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170 - 173.
73. Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 36.
74. Buchwald, S. L.; Hicks, F. A. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer, 1999; Vol. 2.
75. Schore, N. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed.; Elsevier: Oxford, 1999; Vol. 5; pp. 1037.
76. Jeong, N. In *Transition Metals in Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Vol. 1; pp. 560.
77. Geis, O.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 955.
78. Chung, Y. K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297 - 341.
79. Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263 - 3283.
80. Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32 - 42.
81. Jeong, N.; Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; H., L. S.; Yoo, S.-E. *Synlett* **1991**, 204.
82. Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R.; Hirose, C. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3004.
83. Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2885.
84. Tanimori, S.; Fukubayashi, K.; Kiriha, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4013.
85. Mukai, C.; Sonobe, H.; Kim, J. S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6654.
86. Hayashi, M.; Hashimoto, Y.; Yamamoto, Y.; Usuki, J.; Saigo, K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 645.
87. Simonian, S. O.; Smith, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Mikaelian, G. S.; Tarasov, V. A.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1245.
88. Perez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *1*, 1187.
89. Perez-Serrano, L.; Blanco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3513.
90. Perez-Serrano, L.; Perez-Gonzales, P.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Synlett* **2000**, 1303.
91. Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7446.
92. Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1619.
93. Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7026.
94. Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2002**, *21*, 739.
95. Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3398.

96. Barluenga, J.; Sanz, R.; Fananas, F. J. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1324.
97. Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3336.
98. Negishi, E.-I.; Pour, M.; Cederbaum, F. E.; Kotora, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7057.
99. Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 797.
100. Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 6771.
101. Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9852 - 9853.
102. Morimoto, T.; Fuji, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3806.
103. Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7446 - 7450.
104. Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1844.
105. Jeong, N.; Kim, D. H.; Choi, J. H. *Chem. Commun.* **2004**, 1134 - 1135.
106. Lanver, A. mündl. Mitteilung: Köln, 2004.
107. Chen, C.; Layton, M. E.; Sheeham, S. M.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7424.
108. Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611.
109. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9153.
110. Doriz, P.; Martin, C.; Daran, J. C.; Fiaud, J. C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, 12, 2625.
111. Hong, C. J.; Kado, N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11028.
112. Lebsack, A. D.; Overman, L. E.; Valentekovich, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4851.
113. Schmalz, H.-G.; Jope, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3457.
114. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
115. Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 763.
116. Jackson, W. R.; Zurquiyah, A. *J. Chem. Soc.* **1965**, 5280.
117. Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2435 - 2438.
118. Yus, M.; Najera, C.; Foubelo, F. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6147 - 6212.
119. Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
120. Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.
121. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399 - 402.
122. Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Mardsen, S. P. *Synthesis* **1994**, 639 - 666.
123. Wirth, T.; Hirt, U. H. *Synthesis* **1999**, 8, 1271 - 1287.
124. Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4214.
125. Broka, C. A.; Gerlits, J. F. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2144.
126. Parikh, J. R.; von Döring, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.
127. Evans, D. A.; Bartoli, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 807 - 810.
128. Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559 - 2562.
129. Leanna, M. R.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5029 - 5032.
130. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.
131. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277 - 7287.
132. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863 - 927.
133. Wong, C.-H.; Liu, J. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1462 - 1465.

134. Pham-Huu, D.-P.; Gizaw, Y.; BeMiller, J. N.; Petrus, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 383 - 385.
135. Chen, S.-H.; Horvath, R. F.; Joglar, J.; Fisher, M. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5834 - 5845.
136. Kanoh, N.; Ishihara, J.; Yamamoto, Y.; Murai, A. *Synthesis* **2000**, 13, 1878 - 1893.
137. Jones, A. B.; Villalobos, A.; Linde II, R. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 55, 2786 - 2797.
138. Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2998 - 3017.
139. Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287 - 290.
140. Takeuchi, R.; Tanabe, K.; Tanaka, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1558 - 1561.
141. Otera, J.; Dan-Oh, N.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5307 - 5311.
142. Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3179 - 3181.
143. Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6048 - 6050.
144. Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1998**, 1, 1 - 36.
145. Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 991 - 1045.
146. Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349 - 12357.
147. Choi, H.-W.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kang, F.-A.; Jun, H.-S.; Wan, Z.-K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4435 - 4438.
148. Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5386 - 5387.
149. Chen, C. *Synlett* **1998**, 1311 - 1312.
150. Wan, Z.-K.; Choi, H.-W.; Kang, F.-A.; Nakajima, K.; Demeke, D.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4431 - 4434.
151. Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1062 - 1065.
152. Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1140 - 1141.
153. Paterson, I.; Bergmann, H.; Menche, D.; Berkessel, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1293 - 1295.
154. Cevtovich, R. J.; Kelly, D. H.; Di Michele, L. M.; Shuman, R. F.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7704 - 7708.
155. Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M.; Lemeune, S.; Lemaire-Audoire, S.; Bernard, J. M. *Synlett* **1993**, 680 - 682.
156. Hayakawa, Y.; Kato, H.; Uchiyama, M.; Kajino, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2400 - 2402.
157. Garcia, R.; Seco, J. M.; Vazquez, S. A.; Quinoa, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4579 - 4589.
158. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092.
159. Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143 - 2147.
160. Blechert, S.; Schuster, M. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124.
161. Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.
162. Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140 - 3172.
163. Blechert, S.; Connon, S. J. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944.
164. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18 - 29.
165. Herrison, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.
166. Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2145 - 2147.

167. Fürstner, A.; Jeanjean, F.; Razon, P. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2203 - 2206.
168. Fürstner, A.; Müller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814.
169. Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286 - 5298.
170. Fürstner, A.; Guth, O.; Döffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811.
171. Buschmann, N.; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Synlett* **2004**, *4*, 667 - 679.
172. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1999.
173. Kekule, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *162*, 77.
174. Willstätter, R.; von Schmädell, W. *Ber.* **1902**, *38*, 1992.
175. Longuet-Higgins, H. C.; Orgel, L. E. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1969.
176. Hübel, W.; Braye, E. H. *Inorg. Nucl. Chem.* **1955**, *10*, 250.
177. Hübel, W.; Braye, E. H.; Clauss, A.; Weiss, E.; Krüerke, U.; Brown, D. A.; King, G. S. D.; Hoogzand, C. *Inorg. Nucl. Chem.* **1959**, *9*, 204.
178. Criegee, R.; Schröder, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *623*, 1.
179. Emerson, G. F.; Watts, L.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 131 - 133.
180. Pettit, R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *100*, 205 - 217.
181. Efraty, A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 619 - 745.
182. Seyferth, D. *Organometallics* **2003**, *22*, 2 - 20.
183. Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics - A Concise Introduction*, 2 ed.; VCH: Weinheim, 1992.
184. Fitzpatrick, J. D.; Watts, L.; Emerson, G. F.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3254 - 3255.
185. Adams, C. M.; Crawford, E. S.; Salim, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3963 - 3966.
186. Olah, G. A.; Liang, G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2659.
187. Davis, R. E.; Simpson, H. D.; Grice, N.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6688 - 6690.
188. Fitzpatrick, J. D.; Watts, L.; Pettit, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *12*, 1299 - 1303.
189. Eschbach, C. S.; Seyferth, D.; Reeves, P. C. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *104*, 363 - 372.
190. Falbe, J. In *Houben-Weyl*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart - New York, 1986; Vol. Band E18 / Teil 1.
191. Amiet, R. G.; Reeves, P. C.; Pettit, R. *Chem. Commun.* **1967**, 1208.
192. Rosenblum, M.; Gatsonis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5074 - 5075.
193. Rosenblum, M.; North, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1060.
194. Rosenblum, M.; North, B.; Wells, D.; Giering, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1239.
195. Watts, L.; Fitzpatrick, J. D.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1965.
196. Tallarico, J. A.; Randall, M. L.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9196 - 9197.
197. Ciabattini, J.; Feiring, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5113.
198. Merk, W.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4787.
199. Barborak, J. C.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3080.
200. Schmidt, E. K. G. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1598.
201. Roberts, B. W.; Wissner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7168.
202. Burt, G. D.; Pettit, R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1965**, 517.
203. Martin, H. D.; Hekman, M. *Synthesis* **1973**, 667.

204. Meinwald, J.; Mioduski, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *44*, 3839 - 3842.
205. Metha, G.; Reddy, S. H. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4989 - 4992.
206. Metha, G.; Viswanath, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5631 - 5632.
207. Grubbs, R. H.; Pancoast, T. A.; Grey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *28*, 2425 - 2426.
208. Barborak, J. C.; Watts, L.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1328.
209. Wiberg, K. B.; Lowry, B. R.; Colby, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3998.
210. Snapper, M. L.; Tallarico, J. A.; Randall, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1478 - 1479.
211. Deak, H. L.; Stokes, S. S.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5152.
212. Limanto, J.; Tallarico, J. A.; Porter, J. R.; Khoun, K. S.; Houk, K. N.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14748 - 14758.
213. Limanto, J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8071.
214. Limanto, J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *63*, 6440 - 6441.
215. Limanto, J.; Khoun, K. S.; Houk, K. N.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16310 - 16321.
216. Pfletschinger, A. *Dissertation*, Universität zu Köln 2001.
217. Porter, J. R.; Snapper, M. L. *Synthesis* **1999**, *2*, 1407 - 1410.
218. Schmalz, H. G.; de Koning, C. B.; Bernicke, D.; Siegel, S.; Pfletschinger, A. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1721 - 1724.
219. Avram, M.; Dinulescu, I. G.; Elian, M.; Farcasiu, M.; Marica, E.; Mateescu, G.; D., N. C. *Chem. Ber.* **1963**, *97*, 372 - 381.
220. Dinulescu, I. G.; Georgescu, E. G.; Avram, M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 193 - 196.
221. Marcial, P.; Hanoir-Guisez, N.; Cuingnet, E. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier* **1973**, *33*, 381 - 388.
222. Gotov, B.; Toma, S.; Solcaniova, E. *Collect. Czech. Chem. C.* **1999**, *64*, 99 - 106.
223. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092.
224. Woltersdorf, M.; Kranich, R.; Schmalz, H. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7219 - 7230.
225. Uemura, M.; Minami, T.; Yamashita, Y.; Hiyoshi, K.; Hyashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 641 - 644.
226. Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *45*, 1924 - 1930.
227. Jeong, I.; Mudryk, B.; Bhupathy, M.; Awad, M. M. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *55*, 1528 - 1536.
228. Siwek, M. J.; Green, J. R. *Synlett* **1996**, 560 - 562.
229. Kiel, O. *Dissertation*, Technische Univ. 2000.
230. Lin, H.-S.; Paquette, L. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.
231. Krause, S. *Dissertation*, Universität zu Köln 2002.
232. Pennann, S. I. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 865 - 877.
233. Hollander, J. *Dissertation*, Goethe-Universität, Frankfurt/Main 1994.
234. Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, E. T.; Turner Jones, E. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751.
235. Wada, M.; Nishino, M.; Okawara, R. *J. Orgmet. Chem.* **1965**, *3*, 70 - 75.
236. Bowden, K. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 661 - 663.
237. Takahata, H.; Yotsui, Y.; Momose, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13505.

238. Pettit, R.; Henery, J. *Org. Synth. Coll.* **1970**, 50, 36.
239. Pettit, R.; Henery, J. *Org. Synth. Coll.* **1970**, 50, 21.

Erklärung

Ich versichere,

daß ich die von mir vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe;

daß diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat;

daß sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie;

daß ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde.

Die Bestimmungen dieser Promotion sind mir bekannt.

Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. Hans-Günther SCHMALZ betreut worden.

.....

(Ulrich R. Schneider)

Lebenslauf

Ulrich R. Schneider

25.02.1975	Geburt in Frankenthal / Pfalz
1981 – 1985	Albert Schweitzer Schule, Weisenheim am Berg
1985 – 1994	Leininger Gymnasium, Grünstadt
17.06.1994	Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote 3.2)
April 1995	Beginn des Chemiestudiums an der Philipps-Universität Marburg
15.04.1997	Diplomvorprüfung (Gesamtnote 1.8)
November 1997	Fortsetzung des Chemiestudiums an der Ludwig-Maximilian Universität München
Oktober – Dezember 1998	Forschungspraktikum an der University of Michigan, Ann Arbor, USA (Prof. Dr. D. Coucouvanis)
Mai 2000	Diplomprüfung
Juli 2000 – Januar 2001	Diplomarbeit, Research School of Chemistry, Canberra, Australien: „Untersuchungen zur Totalsynthese von Neotripterifordin“. Betreut von Prof. Dr. L. Mander
01.02.2001	Diplom in Chemie (Gesamtnote 1.6)
Mai 2001 – November 2004	Promotion an der Universität zu Köln, Dissertationsthema: Beiträge zu Nutzung von von Übergangsmetallen in der Organischen Synthese: Totalsynthese von (+)-Brefeldin A und Stereospezifische Reaktionen an Cyclobutadien-Fe(CO) ₃ – Komplexen Betreut von Prof. Dr. H.-G. Schmalz